

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U, N° 49

Contribution à l'étude des alcaloïdes
du *Gelsemium sempervirens* Ait.

(Loganiacées)

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 19

par

FERREIRA, Moacyr

PHARMACIEN

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

JURY

MM. A. GORIS, *Président.*
M. MASCRE, *Professeur.*
M. M. JANOT, *Maitre de Conférences.*

PARIS (IX)

IMPRIMERIE P. BOURGOIN

25, Rue du Faubourg Poissonnière

1940

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U, N° 49

Contribution à l'étude des alcaloïdes
du *Gelsemium sempervirens* Ait.

(Loganiacées)

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 19.....

par

FERREIRA, Moacyr

PHARMACIEN

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

JURY

{ MM. A. GORIS, *Président.*
M. MASCRE, *Professeur.*
M. M. JANOT, *Maître de Conférences.*

PARIS (IX)

IMPRIMERIE P. BOURGOIN

25, Rue du Faubourg Poissonnière

1940

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ,  I.
N., *Assesseur*,
H. J. LIONNET, *Secrétaire*,  I.

PROFESSEURS

MM. GORIS, O. ,  I. Pharmacie galénique.
DAMIENS, O. ,  I. Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ,  I. Chimie biologique.
SOMMELET, ,  I. Chimie organique.
LUTZ, ,  I. Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ,  I. Toxicologie.
LAUNOY, O. ,  I. Zoologie.
DELABY, ,  I. Pharmacie chimique.
PICON, ,  I. Physique.
MASCRE, ,  I. Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ,  I. Botanique générale.
N. Chimie analytique.

Doyens honoraires :

M. RADAIS, O. ,  I. — GUÉRIN, O. ,  I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL G.O. ,  I., DELÉPINE O. ,  I., LEBEAU O. ,  I.
Membres de l'Institut
PERROT, C. ,  I., COUTIÈRE, O. ,  I., BOUGAULT, O. ,  I.
et TASSILY, O. ,  I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. FLEURY,  I. Hydrologie et Hygiène.
BEDEL, ,  I. Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutique
RÉGNIER,  I. Bactériologie.
CHARONNAT,  I. Chimie et Pharmacie chimique.
JANOT,  A. Pharmacie galénique et biologie végétale.
VALETTE,  A. Histoire naturelle.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE,  A. Travaux pratiques de 1^{re} année . Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER,  A. Travaux pratiques de 2^e et 3^e année . Chimie analytique.
PARIS Micrographie.
CORRIEZ,  A. Physique.
DAVID,  I. Microbiologie.
GUILLOT Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER,  A.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT GORIS

Officier de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

**Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux
et Hospices Civils de Paris**

En témoignage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL MASCRE

Chevalier de la Légion d'honneur
Pharmacien des Hôpitaux de Paris

Hommage de profonde reconnaissance.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Docteur ès sciences
Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Paris

*Témoignage de ma sincère gratitude
et de mon profond dévouement.*

A MES PARENTS

Faible témoignage de mon affection.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ALCALOIDES DU GELSEMIUM SEMPERVIRENS AIT. (LOGANIACÉES)

INTRODUCTION

Le GELSEMIUM SEMPERVIRENS AITON est une Loganiacée originaire d'Amérique du Nord. Elle croît dans les Etats du Sud (Texas, Caroline, Floride) et au Mexique. On l'appelle CAROLINA JESSAMINE ou YELLOW JESSAMINE.

Depuis déjà longtemps la croyance populaire attribuait à cette plante de nombreuses propriétés curatives, notamment les Shakers de New Lebanos la tenaient pour un puissant sédatif. Mais ce n'est qu'en 1852 qu'elle entra dans la thérapeutique médicale à la suite d'une étude de PREATER [40] qui la recommanda comme remède des névralgies faciales. JURASZ [30], LEGG [32], puis EYMERY l'employèrent par la suite comme antinévralgique, MAC GAUCHEY [33] comme fébrifuge, THOMPSON [58] contre la toux, AGNEW [1] pour le traitement des contractures du col utérin et FURBER [22] en obstétrique.

Cependant cette panacée ne tarda pas à rencontrer de nombreux détracteurs. Son emploi de façon fort empirique amena de graves accidents souvent mortels. PRINCKAM [41], PUTZEYS et ROMÉE [42], SEYMOUR [53], SINKLER [54], WORMLEY [61], la considérèrent comme un remède dangereux d'emploi difficile, et son usage thérapeutique diminua considérablement.

Entre temps, l'étude physiologique et chimique de la drogue avait été entreprise de façon rationnelle. On s'aperçut bientôt que l'emploi du Gelsemium était réellement justiciable d'un grand nombre d'affections, notamment dans tous les cas où il y a rupture de l'équilibre normal entre les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. F. ELLINGWOOD [18] l'emploie avec succès dans

les tachyarythmies d'origine réflexe, SMALL et BLANCHARD [55] le préconisent contre la grippe, il agit très efficacement dans les états spasmodiques : toux, ténésme vésical. dysménorrhée, névralgies du trijumeau et du sciatique.

C'est donc un médicament de valeur que d'ailleurs les homéopathes n'ont jamais abandonné. De nombreuses pharmacopées l'ont mentionné : la Pharmacopée Argentine dans son édition de 1898, celle de Belgique en 1885, celle d'Espagne en 1884, celle de Suisse en 1893, celle des Pays-Bas en 1889, celle du Japon en 1907, celle des Etats-Unis en 1873.

Actuellement trois seulement ont conservé et préconisé l'emploi du Rhizome et des racines du *Gelsemium Sempervirens*. Ce sont la Pharmacopée Brésilienne (1926) (la seule qui indique un dosage des alcaloïdes totaux et qui mentionne la préparation d'une poudre, d'un extrait ferme et d'un extrait fluide), la Pharmacopée Mexicaine (1925) et la Pharmacopée Britannique (1934).

Le travail qui nous fut proposé était, à l'origine, le dosage des alcaloïdes dans la drogue et dans ses préparations galéniques. Or, nous nous trouvons en présence d'une plante contenant plusieurs alcaloïdes à toxicités extrêmement différentes et à propriétés physiologiques encore mal élucidées : Gelsémine, Gelsémicine, Sempervirine. Le dosage du " totum " alcaloïdique n'aurait eu donc qu'une valeur documentaire. Seule aurait pu être utile la détermination de la dose minima mortelle. Mais celle-ci n'aurait pas rendu compte de la valeur hypotensive de la drogue, qui est surtout le fait de l'alcaloïde le moins toxique. Nous aurions pu chercher à isoler et à doser une seule de ces bases, la plus toxique par exemple et essayer de voir s'il n'existait pas un rapport entre la teneur de la drogue en cet alcaloïde et les autres. Mais la séparation de ces principes est si délicate que, même en opérant sur des grosses quantités de *Gelsémium* nous n'avons jamais réussi à obtenir le moindre cristal de Gelsémicine, qui est précisément la base de beaucoup la plus toxique.

Nous avons alors préféré essayer d'approfondir la connaissance de la structure de ces alcaloïdes, qui, chose curieuse, semble avoir été négligée par les chercheurs.

L'exposé de notre travail est fait dans l'ordre suivant :

PREMIÈRE PARTIE : TRAVAUX ANTÉRIEURS

1^{er} CHAPITRE

Botanique du *Gelsemium Sempervirens*.

2^e CHAPITRE

Composition chimique du rhizome et des racines.

3^e CHAPITRE

Action physiologique de la drogue et de ses alcaloïdes.

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

1^{er} CHAPITRE

Méthodes d'extraction des alcaloïdes.

2^e CHAPITRE

Etude de la structure de la Gelsémine et de la Sempervirine.

1^{re} partie : Recherches sur les fonctions extranucléaires.

2^e partie : Recherches sur la structure du noyau.

* * *

Avant d'aborder cet exposé, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur A. GORIS qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire.

Je remercie Monsieur le Professeur M. MASCRÉ d'avoir bien voulu faire partie du Jury de cette thèse.

Que Monsieur M.-M. JANOT, Docteur ès Sciences et Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie, veuille bien trouver ici l'affectueuse gratitude d'un élève dont il a inspiré et guidé le travail.

Enfin j'adresse l'expression de toute mon amitié à mes camarades du Laboratoire qui ont su y faire régner l'atmosphère de cordiale sympathie que j'y ai toujours connu.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

ETUDE BOTANIQUE DU GELSEMIUM SEMPERVIRENS

C'est un naturaliste hollandais, JEAN TRADESCAND, qui en 1620, au cours d'une exploration en Amérique du Nord, découvrit la plante qui porte aujourd'hui le nom de GELSEMIUM SEMPERVIRENS (Jussieu, *Genera* 150).

JOHN PARKINSON [39] la cultiva et en donna une description fort juste en 1640 dans son *THEATRUM BOTANICUM* où il l'appelle *Gelseminum sive Jasminum luteum odoratum*.

Avant d'entrer définitivement dans la famille des Loganiacées, elle fut suivant les auteurs, placée dans des familles bien différentes. ASA GRAY [2] en fait une Rubiacée à ovaire libre, LINNE une Bignoniacée, BAILLON [4] la considère comme une Apocynacée d'un type spécial. Cependant A. DE CANDOLLE [10] et BENTHAM et HOOKER [5] la placèrent dans la famille des Loganiacées et en firent le type de la tribu des Gelsémiées.

Voici d'ailleurs la description de A. DE CANDOLLE dans son *PRODOMUS* (1845) :

“ *Ad Apocyneas (inclusis tunc Loganiacéis) retulit A. L. Jussieu inter Bignoniaceas, Reichenbach, de Candolle et Lindley, Gentiaceas Bartling. Apocyneas veras G. Don et præcipue Fenzl atque Endlicher. Nemo, quod sciam, affinitatem cum Fraxineis, ex capsula et seminibus compressis, ostendit. Errores interdum graves sententias diversissimas autorum explicant Fenzl, exempli gratia, fructum falso Gelsemie dictum observavit ubi semina comosa ! et pater semina exalbuminosa ut in Bignoniaceis estimavit. Meo sensu, differt Gelsemium ab Apocynaceis, nec non a Gentianaceis, oestivatione corollae, stigmate 4 lobo, hilo in acie seminis ; a Bignoniaceis presentia albuminis, endoplevra non distincta radícula elongata infera, cotyledonibus brevibus. Minime ad apicum emarginatis ; tandem a Praxineis flore pentamero, ovulis plurimis, alusque.*

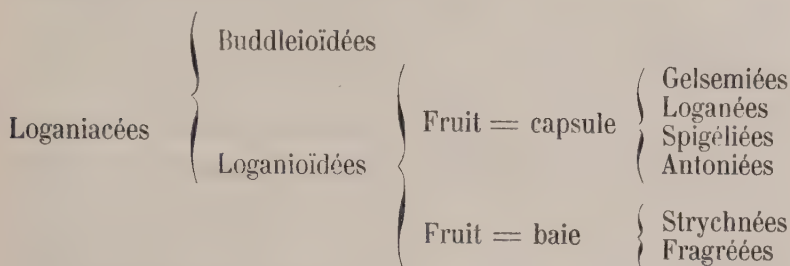
In ordine heterogeneio Loganiaciarum non male collocatum ad tribus Lachnopylearum et Antoniearum ex bracteis calycis adpressis et seminibus non nihil accidens ”.

Ses appellations suivirent la fortune de ses tribulations botaniques. Elle fut successivement *BIGNONIA SEMPERVIRENS* (LINNÉ), *LISIANTHUS SEMPERVIRENS* (MILLER), *JEFFERSSONIA SEMPERVIRENS* (BRIKELL), *SYRINGA VOLUBILIS VIRGINIANA* (PLUKENETT), *GELSEMIUM LUCIDUM* (POIRE), *GELSEMIUM NITIDUM* (MICHAX) et enfin *GELSEMIUM SEMPERVIRENS* AITON.

La famille des Loganiacées comprenant des individus extrêmement hétérogènes mit assez longtemps à prendre son organisation définitive.

DE CANDOLLE la divise en douze tribus différentes : *Spigeliées, Eustrychnées, Gardniérées, Antonières, Gelsemiées, Labordiées, Ustériées, Loganées, Lachnôpylées, Euloganées, Fragracées, Goertnerées*. Mais BENTHAM et HOOKER [6] n'en distinguent que trois : *Gelsemiées, Euloganées* et *Goertnérées*. La tribu qui nous intéresse ici se divise en trois genres : *Gelsemium, Mostuea* et *Plocosperma*, auxquels DURAND [17], ajoute celui de *Coinochlamys*.

Enfin, l'Ecole Allemande avec ENGLER et PRANTL [19] adopte une classification un peu différente.



La tribu des Gelsemiées se compose de plantes ligneuses à fleurs entières sans poils glanduleux. Fleurs hermaphrodites type cinq ou quatre (rarement). Anthères biloculaires s'ouvrant par fentes longitudinales. Fruit bicarpellaire donnant une capsule loculicide et septicide, ou loculicide seulement. Graines parfois ailées. Liber périmédullaire.

Cette tribu se divise en trois genres :

A) Fruits à nombreuses graines : GELSEMIUM.

B) Fruits à deux graines :

a) Fleurs à grandes bractées : COINOCHELAMYS.

b) Fleurs sans grandes bractées : MOSTUEA.

Le genre Gelsemium comprend deux espèces :

le Gelsemium sempervirens, originaire d'Amérique du Nord,

le Gelsemium elegans, qui croît en Chine et à Sumatra.

DESCRIPTION (d'après E. MORELLE) [36]. — C'est une plante ligneuse, volubile, à tige de faible diamètre montant à une très grande hauteur sur les arbres où elle s'accroche, mais aussi quelquefois rampant sur le sol. Les feuilles sont opposées, entières, à pétiole court et à tout petits stipules. Le limbe est lancéolé ovale ou aigu, entier, lisse et luisant d'un vert brillant clair. Les fleurs sont grandes, disposées en cymes axillaires, pauciflores (parfois uniflores) munies de petites bractées très nombreuses, charnues et imbriquées. Elles sont régulières et hermaphrodites. Le calice est gamosépale divisé en cinq segments. La corolle infundibuliforme divisée en cinq lobes peu marqués et d'un jaune brillant. L'androcée se compose de cinq étamines remarquables par le développement des sacs polliniques par rapport au connectif. Le gynécée est bicarpellaire, l'ovaire biloculaire contient de nom-

breuses graines et donne un fruit oblong à dehiscence loculicide. La graine est aplatie, rugueuse et charnue. L'albumen est charnu, l'embryon est droit muni de deux cotylédons ovales et courts.

Les seules parties actives de la plante sont le rhizome et la racine, qui constituent la drogue employée en thérapeutique.

Le rhizome se présente en morceaux parfois volumineux, droits ou tordus, brun clair. On y trouve de gros nœuds et des ramifications volumineuses de racines adventices grêles.

L'étude histologique ne montre rien de particulier. Un suber épais de huit à dix assises de cellules, un parenchyme cortical mince, un péricycle à rares fibres scléreuses isolées, des rayons médullaires de cinq à six rangées de cellules contenant des prismes d'oxalate de calcium, un bois secondaire très développé, un bois primaire réduit à quelques vaisseaux entourés d'un parenchyme non lignifié, un liber périmédullaire en 4-5 paquets, et une moëlle extrêmement réduite.

Quant à la racine, on la trouve en fragments cylindriques souvent tordus de 1 à 2 cm. de diamètre. A sa surface se trouvent de nombreuses radicelles filiformes, jaunâtres, très rugueuses, d'un brun pâle avec des sillons longitudinaux plus foncés.

Histologiquement, c'est une racine classique de dicotylédone présentant cinq faisceaux libéroligneux très nets séparés par des rayons médullaires scléreux. Le bois contient de gros vaisseaux très apparents, surtout vers le centre.

L. SAUVAN [48] a localisé la Gelsémine dans le *Gelsemium Sempervirens*, en se basant sur les réactions de précipitation et de coloration que donne cet alcaloïde avec les réactifs suivants :

Réactif iodo ioduré : précipité brun Kermès soluble dans l'hyposulfite de sodium.

Iodomer-curate de Potassium : précipité jaune.

Acide phosphomolybdique : précipité jaunâtre.

Bichromate de potassium sulfurique : coloration rouge cerise.

Solution sulfurique de sulfate de cerium : coloration rouge cerise.

Solution sulfurique de sulfate de vanadium : coloration rouge cerise.

Dans la racine, l'alkaloïde est localisé dans le liber et les cellules du parenchyme cortical voisines du liber.

Dans la tige, c'est également dans les amas libériens que se trouve la Gelsémine, mais aussi dans les cellules du liber interne et dans les cellules de la moëlle bordant ce liber. Toutefois sa présence est moins abondante que dans la racine.

Dans les feuilles, la localisation de l'alkaloïde dans le pétiole est identique à celle de la tige.

Il y en a très peu dans le limbe, et seulement dans les cellules à chlorophylle.

CHAPITRE II

COMPOSITION CHIMIQUE DU GELSEMIUM SEMPERVIRENS

C'est vraisemblablement KOLLOK [31] qui, le premier, en 1855, entreprit l'étude chimique du GELSEMIUM SEMPERVIRENS. Il en isola une huile volatile, deux résines, des sels divers, une matière colorante, et une substance amorphe qu'il nomme GELSEMINIA.

En 1870, WORMLEY [62], reprenant cette étude, obtenait une substance de nature alcaloïdique et un acide : l'ACIDE GELSEMIQUE. Il partait d'une macération de la drogue dans un mélange d'eau, d'alcool et d'acide acétique. Par concentration, les résines précipitaient, l'épuisement du filtrat par l'éther en milieu acide lui fournissait l'ACIDE GELSEMIQUE, puis en milieu alcalin l'alcaloïde amorphe, à sels également non cristallisés, qu'il nomme GELSEMININE.

Il avait sans nul doute obtenu en faible quantité et sous forme très impure la GELSEMINE actuelle.

FREDIKQUE [20] en 1876, confirme la présence de cet alcaloïde dans GELSEMIUM SEMPERVIRENS.

SONNENSHEIM [56] en indique un nouveau mode d'extraction.

La drogue est épuisée par une liqueur alcoolique faible, et les liqueurs extractives concentrées sont déféquées à l'acétate de plomb dont l'excès est éliminé par l'acide sulfhydrique. Il emploie le procédé de WORMLEY pour l'isolement de l'acide gelsémique et de l'alkaloïde.

Toujours amorphe, cette base est dotée de sa première formule globale : $C_{22} H_{38} O_2 N_2$.

DRAGGENDORF [16] indique que ses réactions colorées et de précipitation sont nettement différentes de celles de la strychnine.

GERRARD [24] en 1883, isole du Gelsemium le premier alcaloïde cristallisé. Il épuise la drogue par l'alcool, précipite les résines par addition d'eau, alcalinise le filtrat par l'ammoniaque et l'agite avec de l'éther. Il ajoute par petites portions de l'acide chlorhydrique à cette solution étherée et obtient un précipité jaunâtre amorphe. C'est le chlorhydrate d'une base qu'il parvient à faire cristalliser dans l'éther. Il lui donne le nom qu'elle porte aujourd'hui : LA GELSEMINE, indique son insolubilité dans l'eau, la précipitation de ses solutions par les alcalis forts dans un excès desquels elle se redissout.

D'après lui sa formule serait $C_{24} H_{28} O_4 N_2$.

Mais le point de fusion qu'il lui donne est incroyablement bas : $+ 54^{\circ}$.

Quelques années plus tard, en 1887, THOMPSON [59] montre qu'il n'existe pas qu'un seul alcaloïde dans Gelsemium Sempervirens. Il alcalinise la drogue avec de la chaux avant de l'épuiser

par l'alcool, enlève comme les auteurs précédents l'ACIDE GELSEMIQUE par l'éther en milieu acide, mais, après alcalinisation de cette liqueur, il l'agite avec du chloroforme. Le résidu obtenu par évaporation de la liqueur chloroformique est transformé en sulfate d'alcaloïde. Ce sel obtenu est un mélange de sulfates de deux alcaloïdes. On les redissout dans l'éther et on filtre. Le traitement par l'eau chlorhydrique fournit le chlorhydrate de Gelsemine en fines aiguilles. La Gelseminine reste en solution. On évapore la solution pour l'obtenir. Chacun des deux alcaloïdes est purifié par redissolution dans l'alcool.

D'après THOMPSON, voici les propriétés générales de ces deux alcaloïdes :

La GELSEMINE est le seul alcaloïde cristallisé. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, le chloroforme, l'alcool. Elle donne des sels : chlorhydrate, sulfate, nitrate bien cristallisés. Ses solutions précipitent par l'ammoniaque, les alcalis forts et les réactifs généraux des alcaloïdes. Elle donne une coloration rouge cerise sous l'action de l'acide sulfurique et du bioxyde de manganèse. Sa formule est $C_{64} H_{69} N_4 O_2$ et son point de fusion, plus bas encore que celui qu'indique GERRARD, est de 45° .

La GELSEMININE est un produit résineux jaune brun, très amer, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éther et le chloroforme.

Ses sels sont tous amorphes. L'acide sulfurique la dissout, en donnant une coloration jaune, l'acide nitrique une coloration vert olive à chaud, l'acide sulfurique et le bioxyde de manganèse une coloration presque bleuâtre.

Il faut remarquer dans ces travaux que le point de fusion très bas attribué à la Gelsemine, erreur provenant probablement du fait que ces auteurs n'ont pas vu que l'alcaloïde cristallisait avec une molécule du solvant, et qu'à une certaine température, ce solvant libéré dissolvait la base, faisant ainsi croire à une fusion. Il est également curieux de constater que THOMPSON attribue à la

Gelseminine la coloration vert olive par action de l'acide nitrique à chaud. Cette réaction colorée est une réaction de la Gelsemine qui devait souiller fortement ce deuxième alcaloïde.

CUSHNY [14] en 1893 confirme l'existence de deux alcaloïdes mais leur attribue des formules différentes :

pour la Gelsemine : $C_{49} H_{63} O_{14} N_5$
pour la Gelseminine : $C_{42} H_{47} O_{14} N_3$

La même année SPIEGEL [57] aborde à son tour cette question et déclare avoir pu obtenir des sels cristallisés de la Gelseminine lui permettant de purifier la base. Il indique pour cet alcaloïde la formule suivante : $C_{22} H_{26} O_3 N_2$.

GOELDNER [25], deux ans plus tard, reconnaît avoir pu obtenir et analyser la GELSEMININE et confirme la formule de SPIEGEL. Son point de fusion, d'après cet auteur est de : $+ 160^{\circ}$.

Il n'est pas douteux que ces deux derniers savants ont travaillé *non pas sur la Gelseminine, mais sur la Gelsemine*. C'est, soit une regrettable confusion de noms, soit parce qu'ils ont, en voulant purifier leur Gelseminine, extrait la Gelsemine qui la souillait.

Déjà L. SAUVAN [Loc. cit.], dans sa publication sur la localisation de la Gelsemine dans la plante, indique que la Gelsemine qu'il a identifiée est l'alcaloïde que GERRARD appelle Gelsemine et a obtenu cristallisé. Cette base végétale possède tous les caractères de la Gelseminine de THOMPSON et de CUSHNY. L.-E. SAYRE, en 1912, a également relevé cette erreur.

En 1911, MOORE [34] publie un mémoire très détaillé sur l'analyse chimique du Gelsemium Sempervirens. Il dit en avoir isolé de nombreux produits :

du PENTATRIOCONTANE,

un ETHER MONOMETHYLIQUE DE L'EMODINE,

du PHYTOSTEROL,

des GRAISSES constituées par des acides gras banaux,

de l'ACIDE GELSEMIQUE,

deux alcaloïdes dont un seul cristallisé qu'il nomme GELSEMINE et à qui il attribue son point de fusion et sa formule véritable : $C_{20} H_{22} O_2 N_2$.

Point de fusion : $= 178^{\circ}$.

SAYRE et STEVENSON [49], en 1915, découvrent dans cette drogue un nouvel alcaloïde de couleur rouge sang, non oxygéné à nitrate insoluble. C'est la SEMPERVIRINE.

Pour ces auteurs les substances alcaloïdiques amorphes se divisent en deux fractions également incristallisables :

1° la GELSEMIDINE,

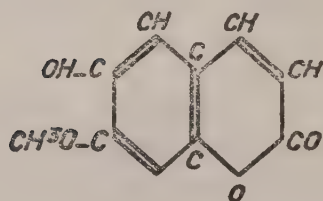
2° la GELSEMOIDINE.

L'étude de la Sempervirine fut faite par HAZENFRATZ [37] en 1933. Il en détermina la formule brute $C_{49} H_{16} N_2$ et en prépara les principaux sels.

Enfin, en 1931, T.-Q. CHOU [12] signale qu'il a extrait du *Gelsemium Sempervirens*, outre la Gelsemine de MOORE, un alcaloïde rouge et non oxygéné qu'il nomme SEMPERVINE (c'est à n'en pas douter, la SEMPERVIRINE de SAYRE) et une troisième base cristallisée extrêmement toxique la GELSEMICINE de formule $C_{20} H_{25} O_4 N_2$.

Quant à l'acide Gelsemique, extrait pour la première fois, par WORMLEY, il fut identifié en 1876 par ROBBINS [45] à l'ESCULINE, comme présentant la même composition centésimale et les mêmes propriétés. COBLENTZ [13] nie cette similitude en s'appuyant sur les différences de point de fusion de ces deux corps et de leurs dérivés acétylés et bromés. Selon cet auteur, l'acide Gelsemique correspond à une formule globale $C_{43} H_{44} O_5$ et l'Esculine à : $C_{45} H_{46} O_9$.

Il se distinguent encore par le fait que, traités par l'acide acétylacétique, le premier donne un dérivé diacétylé à point de fusion = 180° , et le deuxième un dérivé penta acétylé à point de fusion = $203-206$.



SCHMIDT [52] en 1898, montre l'identité de l'acide gelsemique à l'esculétine et non à l'esculine. C'est la β . méthylesculétine. Il se présente sous forme de belles aiguilles incolores et insipides. Il est peu soluble dans l'eau, un peu plus dans l'eau chaude, très soluble dans l'éther, le chloroforme et l'alcool.

Il se sublime sans décomposition un peu au-dessus de 100° , et c'est cette propriété qu'utilise F. TUTIN [60] pour l'identification du GELSEMIUM. Ses solutions sont fluorescentes : jaunes par transmission, bleues par réflexion. C'est une propriété qui reste sensible pour des concentrations de

1
1.000.000.

En résumé, on peut affirmer que les substances de nature alcaloïdiques bien définies, cristallisées, retirées de la racine et

du rhizome du *Gelsemium Sempervirens* sont au nombre de trois, et présentent les caractères suivants :

1° La GELSEMINE $C_{20} H_{22} O_2 N_2$:

Longs prismes incolores. Points de fusion = 178° MOORE, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le benzène, l'acétone.

$\alpha_d = + 10^{\circ}$ dans le chloroforme (+ $15,9$ selon MOORE), inactive dans l'alcool.

Elle cristallise de ses solutions acétoniques avec une molécule d'acétone de cristallisation qu'elle perd à 120° .

Soluble dans la soude sans coloration.

Soluble dans l'acide sulfurique sans coloration.

Sous l'action du bioxyde de manganèse ou du bichromate de potassium en milieu sulfurique, elle donne une coloration violette puis vert jaune.

L'acide nitrique à chaud donne une coloration vert olive.

Les chlorhydrate et bromhydrate sont bien cristallisés.

2° La GELSEMICINE $C_{20} H_{25} O_4 N_2$:

Gros prismes orthorhombiques. Point de fusion = 171° .

Soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme.

Insoluble dans l'éther et le benzène.

$\alpha_d = 140^{\circ}$ dans l'alcool.

Se colore à l'air.

Les chlorhydrate et bromhydrate sont bien cristallisés.

3° La SEMPERVIRINE $C_{49} H_{46} N_2$:

Aiguilles rouge foncé.

Soluble dans l'alcool en donnant une solution dont la teinte varie du jaune au brun rouge suivant la concentration.

Soluble dans le chloroforme et la pyridine.

Assez peu soluble dans l'acétone, insoluble dans l'éther et le benzène.

Soluble dans l'acide sulfurique avec fluorescence nette.

Inactive sur la lumière polarisée en solution chloroformique.

Le chlorhydrate est bien cristallisé, soluble dans l'eau, mais précipite en milieu très chlorhydrique.

CHAPITRE III

ACTION PHYSIOLOGIQUE du Gelsémium Sempervirens et de ses alcaloïdes

Nous avons essayé dans ce Chapitre de réunir et de classer les données quelque peu hétérogènes que l'on possède sur les propriétés physiologiques du Gelsémium Sempervirens.

Les résultats que donnent les auteurs sont souvent dissimilaires, pour ne pas dire contradictoires. Ceux-ci ont, en effet, expérimenté, soit avec la drogue totale sous forme d'extrait fluide ou de teinture non dosés, même approximativement, soit avec les alcaloïdes, souvent dans un état de pureté douteuse. Enfin, leurs expériences portent sur des animaux fort divers (chien, lapin, cobaye, pigeon, grenouille, tortue) et ceci n'est pas pour simplifier la question.

Le Gelsémium Sempervirens est une drogue assez toxique qui, comme cela a déjà été mentionné dans l'Introduction a provoqué d'assez nombreux accidents parfois même mortels. Les symptômes d'intoxication sont les suivants : céphalée, vertiges, impossibilité de se mouvoir et de parler, diminution de l'acuité visuelle, faiblesse ou rigidité musculaire, perte de connaissance, cyanose, dyspnée, coma, convulsions généralisées et mort.

Il nous a semblé commode d'envisager séparément les travaux ayant trait, d'une part à l'action de la drogue totale, de l'autre ceux se rapportant à l'activité des alcaloïdes.

I. — ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA DROGUE TOTALE (*racine et rhizome*)

J. OTT [38], en 1875, semble avoir été le premier à procéder à une véritable expérimentation à l'aide d'extraits aqueux de Gelsémium. Il en fait un poison respiratoire, et note chez le lapin une mydriase fort nette, une hypothermie marquée ; la pression artérielle n'étant pas touchée.

RINGER et MURELL [44] publient en 1876 une longue série d'articles dans "the Lancet". Le Gelsémium est un poison du système nerveux, genre strychnine, mais à la différence de cette dernière, la crise tétanique est précédée d'une abolition des mouvements volontaires. Ils pensent qu'il existe dans la drogue deux principes actifs agissant consécutivement, le premier paralysant, le deuxième tétanisant. Ils constatent l'action brachycardique sur la grenouille et la paralysie de l'accommodation accompagnant la mydriase.

O. BERGER [7] en fait un poison des centres moteurs, les nerfs périphériques sensitifs et moteurs restant excitables directement. Mais, selon lui, l'action sur le cœur est faible et secondaire : de la brachycardie ne se manifestant qu'à haute dose. Il est le premier à remarquer l'action hypotensive.

Pour M. MORITZ [37], outre la paralysie du centre bulbaire les symptômes les plus frappants sont la paralysie des voies

motrices, puis sensibles de la moëlle, précédée d'une période d'excitabilité réflexe fort exagérée, et une hypothermie constante chez les animaux à sang chaud.

R. CAHEN et MOISSET DE ESPANES [9], devant ces données assez décousues, ont repris et mis au point en 1938, l'action cardio-vasculaire de l'extrait fluide de *Gelsémium Sempervirens*. Ils opèrent sur le cœur de chien in situ et constatent des actions différentes suivant les doses injectées : à faible dose tachycardie par diminution du tonus vagal et diminution de l'amplitude auriculo-ventriculaire ; à forte dose brachycardie par action directe sur la fibre du myocarde, mort par arrêt ventriculaire. L'hypotension ne se manifeste que pour les fortes doses. Mais ce qu'il est important de noter est que l'action dépressive cardiaque s'effectue directement et non postérieurement à une paralysie respiratoire comme l'ont prétendu presque tous les auteurs précédents.

En résumé, le *Gelsémium Sempervirens* est avant tout, un poison du système nerveux central et plus spécialement des centres moteurs. La mort est provoquée par la paralysie du centre respiratoire bulbaire. Il agit sur le cœur de façon variable suivant les doses injectées. L'action dépressive à forte dose semble être directe. Il est hypotenseur et mydriatique. Par contre l'action antypyrétique est très contestée.

II. — ACTION PHYSIOLOGIQUE DES ALCALOIDES.

Très vite, les expérimentateurs se sont aperçus de la différence considérable d'action existant entre la Gelsémine et la Gelséminine.

CUSHNY [Loc. cit.] constate la très faible toxicité de la Gelsémine surtout pour les animaux à sang chaud. Les symptômes se traduisent par une narcose cérébrale, puis une paralysie des centres moteurs précédée d'une période d'extrême irritabilité réflexe. La Gelséminine par contre, est un poison très violent provoquant une paralysie descendante de la moëlle sans hyper excitabilité préalable, puis la paralysie gagne le cœur.

C'est à cette base que l'on doit attribuer l'action mydriatique et la paralysie de l'accommodation. Par contre, CUSHNY n'a jamais pu avec ces deux alcaloïdes, mettre en évidence la moindre action hypotensive ou antipyrétique.

CHILLINGWORTH [41] reprend ces travaux et approuve les conclusions précédentes, notant toutefois, une légère action de la Gelsémicine sur la respiration et indiquant que la Gelséminine agit sur le cœur après paralysie bulbaire par intermédiaire vague.

T.-Q. CHOU [Loc. cit.] en publiant sa découverte de la Gelsémicine cristallisée, indiqua son extrême toxicité puisqu'il suffit d'une injection intra veineuse de 0,08 mmg par kg. pour tuer un lapin (c'est-à-dire 600 fois moins que de Gelsémine).

Les propriétés physiologiques de cet alcaloïde furent étudiées par HOU [29]. C'est un paralysant bulbaire qui cependant est à faible dose un excitant respiratoire. Le même phénomène d'action contradictoire selon la dose injectée, se retrouve sur le cœur : accélération et amplification des battements à faible dose, diminution et ralentissement à forte dose, dans l'action sur l'intestin, qui est, soit excité, soit inhibé. Par contre, la fibre utérine se montre toujours excitée. Enfin, elle dilate les bronches et produit la mydriase. D'après RAYMOND-HAMET, son action sur la pression artérielle est beaucoup plus faible que celle de la Gelsémine qui se montre nettement hypotensive.

On sait relativement peu de choses sur l'action de la Sem-pervirine. D'après SAYRE et STENVENSON [Loc. cit.], 1 mmg de chlorhydrate d'alcaloïde en injection intraveineuse suffit pour tuer un cobaye de 90 g. sans symptômes nets d'intoxication. Chez la grenouille elle provoque un ralentissement de la respiration et des convulsions sans paralysie.

T.-Q. CHOU [Loc. cit.] note que d'après les expériences de H.-C. HOU 0,7 mmg par kg. tue un lapin en 50 minutes, après mydriase, convulsions et dyspnée. ROTHLIN et RAYMOND HAMET [46] ont montré qu'elle était très faiblement vasoconstrictrice (environ 2.000 fois moins que l'adrénaline) et qu'elle

partageait avec la Gelsémine et la Gelsémicine la propriété d'augmenter le pouvoir hypertenseur de l'adrénaline.

Enfin, il nous faut citer une curieuse propriété dont elle jouit : vis à vis de la vésicule séminale de cobaye isolée, elle inhibe à la fois l'action de l'adrénaline (excitant type du sympathique) et celle de l'acétylcholine (excitant type du parasympathique — ROTHLIN et RAYMOND HAMET [47]).

En résumé, des trois alcaloïdes cristallisés du Gelsémium Sempervirens :

1° La GELSEMININE se montre de beaucoup le moins toxique et le seul vraiment hypotenseur. Elle provoque la narcose des centres encéphaliques.

2° La GELSEMICINE est un poison extrêmement violent. C'est un paralysant des centres moteurs, du système nerveux central et plus particulièrement du centre respiratoire. Elle est mydriatique, paralyse l'accommodation et agit sur le cœur qu'elle excite ou déprime selon les doses injectées.

3° La SEMPERVIRINE est également fort toxique. Très faiblement vasoconstrictrice, elle semble être convulsivante et agir également sur le centre bulbaire.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

EXTRACTION DES ALCALOÏDES

Le premier mode d'extraction que nous avons essayé fut celui décrit par L.-E. SAYRE [51], et dont voici les principaux points.

Méthode de Sayre.

La drogue pulvérisée et passée au tamis n° 20 est épuisée par percolation avec de l'alcool à 70°.

On concentre le percolat au bain marie et le résidu alcalinisé par l'ammoniaque est agité cinq fois avec un gros excès de chloroforme. Ces solutions chloroformiques sont à leur tour concentrées, épuisées par une liqueur chlorhydrique à 0,5 % d'acide. On a alors une solution de chlorhydrates d'alcaloïdes totaux que l'on additionne d'une solution saturée de nitrate de sodium. Le nitrate de Sempervirine précipite sous forme de flocons jaunes clairs. On le sépare par filtration ; on le dissout

dans l'eau bouillante et on le reprécipite par le nitrate de sodium. L'opération est répétée deux fois. Finalement on le lave avec une solution saturée de nitrate de sodium et on le dissout dans l'alcool à 90° bouillant.

La solution portée à la glacière laisse cristalliser de longues aiguilles jaunes groupées en houpettes.

Il reste dans la solution chlorhydrique, outre les autres alcaloïdes, l'acide Gelsémique qui n'est autre, nous l'avons vu, que la β méthylesculétine. On l'élimine en agitant la solution acide avec du chloroforme. SAYRE recommande, par mesure de commodité et pour éviter d'avoir à manipuler de trop grosses quantités de liquide, de concentrer cette liqueur chlorhydrique avant d'en extraire l'acide Gelsémique. Cette opération doit être menée avec grande attention, car même en opérant sous pression réduite et à basse température, il arrive qu'à un certain degré de concentration la liqueur se charge en acide nitrique et, sans doute par suite d'un mécanisme d'oxydation, prend brutalement une teinte rouge sang.

La solution chlorhydrique ainsi débarrassée de la Sempervirine et de l'acide Gelsémique est alcalinisée par l'ammoniaque et épuisée d'abord à l'éther qui entraîne la Gelsémine, puis au chloroforme qui extrait les alcaloïdes restants.

La solution étherée de Gelsémine est concentrée, desséchée sur sulfate de sodium anhydre. On y fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec. Le chlorhydrate de Gelsémine précipite. Il est encore impur. Il faut le dissoudre dans l'eau, filtrer la solution, l'évaporer, laver le résidu à l'alcool jusqu'à ce qu'il soit parfaitement blanc. On élimine ainsi toute trace d'acide Gelsémique ou d'autres alcaloïdes. Il est alors facile de déplacer la base du chlorhydrate par l'ammoniaque et de la faire cristalliser dans l'acétone où elle donne de magnifiques aiguilles blanches et soyeuses.

Sempervirine et Gelsémine sont les seuls alcaloïdes que L.-E. SAYRE isole cristallisés.

En effet, la solution chloroformique contenant ce qu'il appelle les alcaloïdes résiduels ne donne par évaporation qu'un extrait brun, d'aspect résineux. SAYRE le dissout dans le minimum d'alcool absolu, fait passer dans la solution un courant de gaz chlorhydrique sec et ajoute alors une grosse quantité d'éther. Au bout de 24 heures il sépare un précipité granuleux, lourd, coloré. Une partie de ce précipité est soluble dans le chloroforme. L'auteur considère le résidu comme étant le chlorhydrate d'un alcaloïde qu'il propose de nommer GELSEMININE.

La fraction soluble dans le chloroforme ne tarde pas à précipiter sous forme d'un magma d'abord jaune, puis brun foncé, donnant très fortement les réactions générales des alcaloïdes. SAYRE en compare l'aspect à l'EMETOIDINE de LLOYD et en fait un alcaloïde colloïdal qu'il nomme GELSEMOIDINE.

L'auteur indique que, partant de 12 kg 500 de drogue il a obtenu :

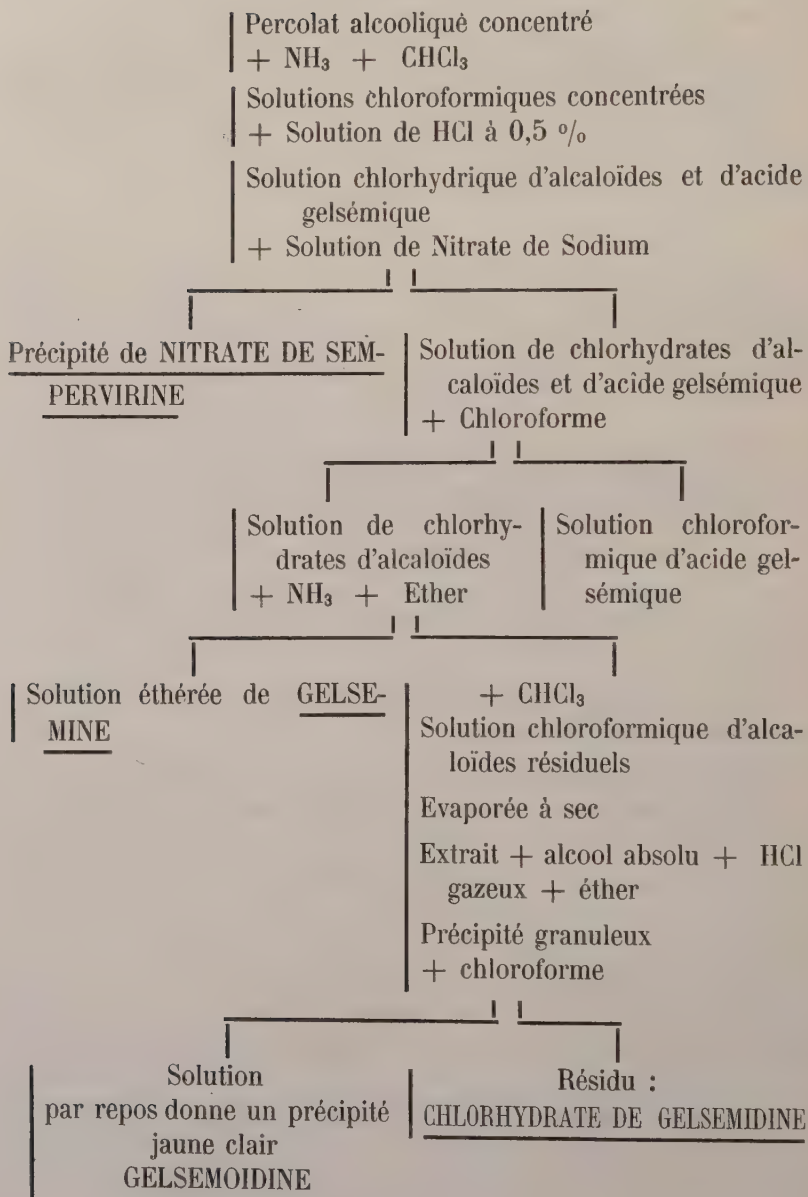
Gelsémine (Chlorhydrate)	8 g.	soit 0 g. 64 ‰
Sempervirine (Nitrate)	3 g.	soit 0 g. 24 ‰
Gelsémidine (Chlorhydrate)	2 g. 5	soit 0 g. 20 ‰

Nous avons obtenu des résultats à peu près analogues en partant de 10 kg. de plante.

Gelsémine (base)	6 g. 20	soit 0 g. 62 ‰
Sempervirine (Nitrate)	2 g. 70	soit 0 g. 27 ‰

Nous avons résumé dans le schéma suivant la méthode de SAYRE :

Méthode de SAYRE



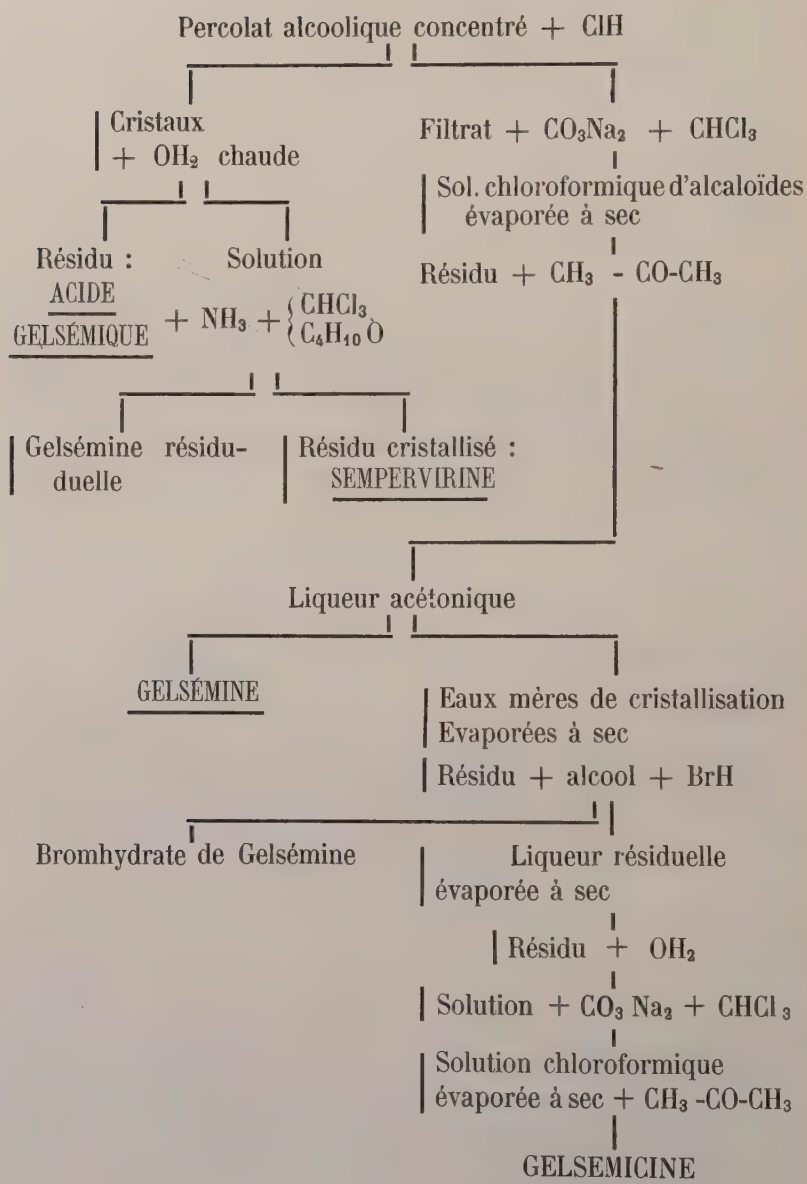
Méthode de T.-Q. Chou.

Nous avons ensuite essayé la méthode grâce à laquelle T.-Q. CHOU [Loc. cit.] avait isolé, outre les alcaloïdes déjà bien définis Gelsémine et Sempervirine, un nouveau principe cristallisé : la GELSEMICINE. Malheureusement les publications de cet auteur ont été faites dans le *Chinese Journal of Physiology*, que nous n'avons pu nous procurer et nous avons été obligé de nous contenter du résumé très incomplet de ses articles donnés dans le *Chemisches Zentralblatt*.

On percole également la drogue par l'alcool fort (titre non indiqué). Le percolat est concentré à basse température jusqu'à consistance sirupeuse et additionné d'acide chlorhydrique (quantité inconnue). On filtre pour éliminer les résines et au bout de deux semaines, la solution laisse déposer des cristaux en aiguilles. On les sépare et on les traite par l'eau chaude. Une partie seulement se dissout. Le résidu n'est autre que l'acide Gelsémique. La solution aqueuse est traitée par l'ammoniaque et épuisée par l'éther chloroforme qui enlève la Gelsémine. La liqueur résiduelle fournit une base cristallisée que CHOU nomme SEMPERVINE et qui depuis a été identifiée avec la Sempervirine de SAYRE.

L'extractum chlorhydrique dont on était parti est donc débarrassé de l'acide Gelsémique et de la Sempervirine. On l'alcalinise avec du carbonate de sodium et on l'épuise avec du chloroforme. On évapore les liqueurs chloroformiques, on reprend le résidu par l'acétone. Cette solution acétonique laisse cristalliser la Gelsémine. On la sépare et les eaux mères de cristallisation sont évaporées à sec. Le résidu est dissout dans l'alcool et traité goutte à goutte par une solution d'acide bromhydrique. Après un long repos, on filtre pour séparer le bromhydrate de la Gelsémine résiduelle qui s'est formé. La liqueur alcoolique restante est évaporée à sec, le résidu est dissout dans l'eau ; la solution est alcalinisée par le carbonate de sodium et épuisée au chloroforme. Le résidu d'évaporation de la solution chloroformique est repris

Méthode de T.-Q. CHOU



par l'acétone. Après séjour à la glacière, on obtient une base cristallisée : c'est la Gelsémicine.

L'emploi de cette méthode a été pour nous un échec total. L'extractum sirupeux et acidifié n'a laissé déposer, même au bout d'un mois, qu'une boue brunâtre sans aucun cristal. Aussi sommes-nous revenu à la méthode de SAYRE, extrayant d'un bloc du percolat alcalinisé les alcaloïdes totaux par le chloroforme et précipitant la Sempervirine par le nitrate de sodium.

Mais la grosse nouveauté que nous apportait le travail de T.-Q. CHOU était l'obtention de ce nouvel alcaloïde cristallisé : la Gelsémicine. L'étude qu'il en avait faite nous l'indiquait soluble dans le chloroforme, l'acétone, l'alcool, et insoluble dans l'éther au contraire de la Gelsémine. Son procédé de séparation d'avec la Gelsémine, encore qu'il fut donné sans aucun détail précis semblait basé sur les données suivantes :

La Gelsémicine plus soluble que la Gelsémine dans l'acétone se trouvait dans les eaux mères de cristallisation de celle-ci ; et on pouvait se débarrasser de la Gelsémine résiduelle en la précipitant en milieu alcoolique à l'état de bromhydrate ; le bromhydrate de Gelsémicine restant en solution dans l'alcool. Il nous semblait possible de pouvoir guider nos recherches par examen polarimétrique, puisque CHOU indiquait pour la Gelsémicine un pouvoir rotatoire de $\alpha_d = -140^\circ$ dans l'alcool, alors que dans ces conditions (en liqueur alcoolique) la Gelsémine n'a pas d'action sur la lumière polarisée.

Malgré ces données, jamais au cours de nos recherches nous n'avons pu mettre en évidence la présence de cet alcaloïde. Les lectures polarimétriques de nos liqueurs alcooliques ont toujours été nulles. Les dernières opérations de cristallisation après séparation de la Gelsémine résiduelle des eaux mères à l'état de bromhydrate, ne nous ont donné que quelques minuscules cristaux, que nous avons identifié sans peine à la Gelsémine.

Nous avons alors pensé que si nous étions en présence d'une faible quantité de Gelsémicine par rapport à la quantité de Gelsémine, le précipité de bromhydrate de Gelsémine pouvait entraîner le bromhydrate de Gelsémicine. Nous avons alors dissout ce bromhydrate dans l'eau, alcalinisé la solution par l'ammoniaque et extrait à l'éther. D'après CHOU, la Gelsémicine est insoluble dans ce solvant. Nous séparions ainsi la Gelsémine. Puis un épuisement au chloroforme nous permettait de séparer la Gelsémicine éventuelle. Cette liqueur chloroformique fut évaporée, le résidu repris par l'acétone. Mais la solution acétonique n'a donné aussi que quelques cristaux de Gelsémine.

Enfin, nous avons procédé à un troisième mode d'extraction, qui, quant au rendement en Gelsémine et en Sempervirine du moins, nous a donné entière satisfaction.

Nous avons en effet constaté que la Sempervirine n'est pas très soluble dans l'alcool surtout à froid. D'autre part, le procédé par percolation est extrêmement long si l'on veut bien épuiser la drogue.

L'extraction à chaud dans un appareil à épuisement continu a alors été réalisée en employant comme solvant le chloroforme, qui semble être le meilleur solvant commun des trois alcaloïdes isolés jusqu'ici du *Gelsémium Sempervirens*. La poudre végétale était préalablement imbibée de solution à 20 % de carbonate neutre de sodium. L'extractum chloroformique concentré était ensuite traité suivant la méthode de SAYRE : extraction en bloc des alcaloïdes et de l'acide Gelsémique par l'eau chlorhydrique, précipitation de la Sempervirine par le nitrate de sodium, séparation de l'acide Gelsémique par le chloroforme en milieu acide.

Une différence toutefois : nous n'extrayons pas la Gelsémine par l'éther mais par le chloroforme en milieu alcalin. La solution chloroformique est évaporée et le résidu est repris par l'acétone. On obtient ainsi, même en première cristallisation une Gelsémine déjà très pure.

Méthode d'extraction à chaud

| Poudre + solution de CO_3Na_2 à 20 %
| + CHCl_3 à chaud

|
| Solution chloroformique
| + Solution ClH 2 %

|
| Solution chlorhydrique
| + Solution de NO_3Na à Saturation

| NITRATE DE SEMPERVIRINE
| soumis à des cristallisations
| successives dans alcool à
| 95°

| Solution d'acide Gelsémique et
| de chlorhydrates d'alcaloïdes
| + CHCl_3

| Solution chloroformique d'a-
| cide Gelsémique

| Solution de Chlorhydrate d'al-
| caloïde
| + NH_3 + CHCl_3

|
| Solution chloroformique de Gel-
| sémine
| Evaporée à sec - Résidu repris
| par $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$

|
| GELSÉMINE ACETONIQUE

Comparativement aux rendements obtenus par les auteurs, notre méthode nous a donné de bons résultats. Le tableau suivant en rend compte :

	Procédé Sayre	Procédé d'extraction à chaud
Poids de poudre mis en jeu :	12 kg. 500	7 kg.
Sempervirine (Nitrate)	3 g. soit 0,24 ‰	7 g. soit 1 ‰
Gelsémine (base)	7,18 g. soit 0,59 ‰	7 g. soit 1 ‰

Nous avons également tenté de séparer directement, par extraction fractionnée, Sempervirine et Gelsémine. En effet, le premier de ces deux alcaloïdes est insoluble dans le benzène alors que le second l'est beaucoup. Opérant toujours sur une poudre alcalinisée, nous avons fait deux épuisements successifs à chaud : le premier au benzène, le deuxième au chloroforme. La séparation est étonnante. Ces solutions chlorhydriques provenant de l'extraction benzénique ne donnent pas le plus léger louche par addition de nitrate de sodium. Toutefois ce procédé n'est pas à recommander. D'une part, il est beaucoup plus long, exigeant deux extractions, et d'autre part l'agitation de l'extractum benzénique avec l'eau chlorhydrique donne naissance à des émulsions très difficiles à détruire.

En définitive, notre procédé nous a fourni : directement la Gelsémine base, et la Sempervirine à l'état de nitrate.

PRÉPARATION DE LA SEMPERVIRINE BASE.

Le nitrate, purifié par plusieurs cristallisations dans l'alcool à 95°, est dissout dans l'eau bouillante. La solution est additionnée d'une solution chaude de carbonate neutre de sodium et on épuise au chloroforme. La solution chloroformique portée à la glacière laisse déposer de longues aiguilles rouge sang, s'agglomérant facilement, comme les cristaux de caféine. Il semble que cet alcaloïde cristallise avec du chloroforme, mais nous n'avons pu en déterminer la quantité exacte.

Les points de fusion donnés par les auteurs diffèrent sensiblement. HAZENFRATZ [Loc. cit.], qui a préparé la Sempervirine

avec 1 molécule d'eau de cristallisation indique 260°. T.-Q. CHOU [Loc. cit.] pour la Sempervirine cristallisée dans l'alcool donne 254° et pour la Sempervirine cristallisée dans le chloroforme 223°. Ces différences indiquent combien cette détermination est peu commode. En effet, il se forme une pâte noirâtre à point de fusion mal défini. Notre produit cristallisé dans le chloroforme semblait fondre vers 243°-245°. Nous avons regardé ce que devenaient les cristaux soumis à un chauffage progressif en utilisant un microscope à platine chauffante. A partir de 190-200° le produit noircit, et l'on peut monter jusqu'à 320° sans constater de fusion. Il reste des aiguilles absolument noires mais qui n'ont pas perdu leur forme.

CHAPITRE II

Recherches sur la structure de la Gelsémine et de la Sempervirine

Si les alcaloïdes que l'on a pu isoler du *Gelsémium sempervirens* ont fait l'objet d'un grand nombre de publications tant sur leurs méthodes d'extraction et de séparation que sur leurs propriétés physiologiques, les chercheurs semblent avoir délaissé l'étude de leur structure chimique.

Au cours de la bibliographie, nous n'avons pu trouver en effet, que deux articles ayant trait à un tel genre de recherche : celui de GOELDNER [Loc. cit.], remontant à 1895, et celui de CH. W. MOORE [35] en 1911.

Le premier de ces auteurs utilise un alcaloïde qu'il n'a pas préparé lui-même et qu'il nomme Gelséminine. D'après la description et les propriétés qu'il en donne c'est à n'en pas douter la Gelsémine de MOORE qu'il nomme ainsi. Il en détermine une

formule globale, reconnue fausse depuis lors, et en prépare certains dérivés acétylés, benzoylés et l'iodométhylate. Il soumet ensuite cet iodométhylate à divers processus de dégradations, l'un par le permanganate en milieu neutre lui fournit un corps cristallisé de formule $C_{18} H_{19} O_2 N_2$ faiblement acide et fondant à 238° en se décomposant. L'autre, au moyen de la soude caustique à chaud. Les produits de décomposition n'ont pu être déterminés avec exactitude, mais GOELDNER assure que ce sont certainement des *dérivés de l'isoquinoléine*, et la conclusion fondamentale de son travail est que cette base constitue le noyau de l'alcaloïde. Il indique d'ailleurs que ces méthodes sont par trop brutales et donnent des rendements très faibles en produits de décomposition. La séparation et l'obtention de ces derniers à l'état pur et cristallisé, sont gênées par la formation de produits goudronneux.

CH. W. MOORE reconnaît la présence dans la Gelsémine d'un groupement oxhydrile étant donné la facilité d'obtention de dérivés acétylés et benzoylés, et l'absence de groupements méthoxylés et éthoxyles. La Gelsémine $C_{20} H_{22} O_2 N_2$ se montre, en outre, stable vis-à-vis des réducteurs (sodium et alcool) et des hydroxydes alcalins ; mais l'ébullition avec l'acide chlorhydrique concentré fournit trois nouvelles bases :

l'apogelsémine $C_{20} H_{24} O_3 N_2$

l'isoapogelsémine $C_{20} H_{24} O_3 N_2$

la chloroapogelsémine $C_{20} H_{23} O_2 N_2 Cl$.

Il nous a semblé intéressant de chercher à avoir quelques aperçus plus précis sur la formule de constitution des deux alcaloïdes que nous avons pu isoler : La Gelsémine et la Sempervirine.

1^{re} PARTIE

Recherche et détermination des fonctions extranucléaires

A) — RECHERCHE DES DOUBLES LIAISONS.

1^o Action du tétranitrométhane.

Une trace de Gelsémine est dissoute dans 1 cm³ de chloroforme anhydre et additionnée de quelques gouttes de tétranitrométhane en solution chloroformique.

Apparition d'une coloration jaune très nette.

2^o Action du trichlorure d'antimoine.

Précipitation immédiate d'un complexe antimonié blanc, en milieu chloroformique anhydre.

Ces réactions n'ont pu être faites sur la Sempervirine, dont la coloration intense des solutions mêmes très diluées masque les réactions colorées.

Soupçonnant donc la présence probable de doubles liaisons extranucléaires, nous avons essayé de préparer des composés saturés et d'en déterminer les constantes physiques.

3^o Hydrogénation catalytique de la Gelsémine.

Nous avons employé comme catalyseur du nickel actif préparé extemporanément et platiné par la méthode de DELÉPINE et HOREAU [15].

Un gramme de Gelsémine privée d'acétone de cristallisation est dissout dans 40 gr. d'alcool à 95°. La solution est placée dans un ballon à hydrogénation et additionnée d'environ 1 gramme de nickel actif. Le ballon, après les manipulations habituelles,

est rempli d'hydrogène et relié à une éprouvette graduée, également remplie d'hydrogène et permettant la mesure du volume absorbé.

On agite mécaniquement, l'on constate une disparition progressive de l'hydrogène, puis une stabilisation du niveau de l'eau dans l'éprouvette.

VOLUMES EN cm^3 ABSORBÉS RAMENÉS A 0° ET 760 m/m

0	0 minute
20	1 minute
40	2 minutes
60	3 minutes
70	4 minutes
74	5 minutes
75	10 minutes
75	15 minutes

Le tableau ci-contre montre l'absorption de 75 cm^3 d'hydrogène par gramme d'alcaloïde. Or, si l'on suppose que la Gelsémine possède une double liaison extranucléaire, le calcul montre que pour la formule $\text{C}_{20} \text{H}_{22} \text{O}_2 \text{N}_2 = 322$, l'absorption d'hydrogène serait de 70 cm^3 .

La solution est filtrée, le filtre et le ballon sont lavés à l'alcool à 95° et les liqueurs sont concentrées sous pression réduite à basse température. On voit, à un moment donné, une poudre blanche précipiter d'un seul coup. On la sépare, on la dissout dans l'acétone. Cette solution portée à la glacière laisse déposer de belles aiguilles incolores d'alcaloïde qui retiennent une molécule d'acétone de cristallisation.

Ce corps possède les mêmes solubilités que la Gelsémine, mais en diffère par son point de fusion bien plus élevé : P. F. = $219^\circ - 220^\circ$.

C'est très vraisemblablement la *dihydrogelsémine*.

Action du Brome sur la Gelsémine.

Par addition de quelques gouttes d'une solution chloroformique de brome à une solution de Gelsémine, on obtient un corps jaune d'or. Ce composé est très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'eau acidulée, soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'éther.

Il se décompose et fond vers 250°.

B) — RECHERCHE DES GROUPEMENTS AMINÉS.

Une trace d'alcaloïde est dissoute dans 5 gr. d'eau bidistillée à l'aide de 10 gouttes d'acide chlorhydrique (l'eau distillée du laboratoire donnant une réaction de diazotation). On ajoute 5 gouttes d'une solution au 1/10^e de nitrite de sodium, puis 5 gouttes d'une solution au 1/250^e de méthyl α naphtylamine. Cette réaction a été faite comparativement avec un tube témoin contenant une solution d'acide sulfanilique. Ni la Gelsémine, ni la Sempervirine n'ont donné de réaction positive.

C) — RECHERCHE DES GROUPEMENTS CARBONYLES.

Cette recherche a été faite à l'aide du réactif à la 2-4 dinitrophenylhydrazine. Aucun des deux alcaloïdes n'a donné de précipité.

Recherche et dosage des groupements méthylimine.

PRINCIPE. — Le principe de cette détermination est tout à fait semblable à celui dont ZEISEL s'est servi pour établir son dosage des groupements méthoxyles : l'action à chaud sur la substance à étudier de l'acide iodhydrique. On sait qu'il se forme ainsi un iodure de méthyle facilement entraînable par un courant gazeux. Cet iodure de méthyle peut être recueilli dans une solution alcoolique de nitrate d'argent et l'excès d'argent est titré par la méthode de CHARPENTIER-VOHLARDT.

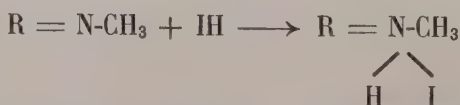
La méthode de ZEISEL a été l'objet d'un nombre considérable de travaux et a subi de nombreuses modifications. L'une des plus intéressantes à coup sûr a été le remplacement de la solution de nitrate d'argent par de la pyridine pure et anhydre qui fixe l'iodure de méthyle à l'état d'iodure de méthylpyridinium. L'excès de pyridine est évaporé, l'iodure de méthylpyridinium est hydrolysé et la quantité d'iode est déterminée par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARDT.

Toutefois, si, comme on vient de le lire, les méthodes de détermination des groupements méthoxyles et méthylimines sont semblables dans leur principe, la résistance des seconds à l'acide iodhydrique soulève de nombreux problèmes souvent peu commodes à résoudre.

En effet, les groupements méthoxyles sont complètement détruits par un chauffage de 35 à 40 minutes à 125°-130° au contact d'une solution d'acide iodhydrique de densité égale à 1,70. La liaison méthylazote reste absolument réfractaire à cette opération. Il faut chauffer beaucoup plus haut, souvent jusqu'à 360° pour obtenir un dégagement d'iodure de méthyle. Et naturellement l'acide iodhydrique bouillant à 127°, est complètement volatilisé à de telles températures.

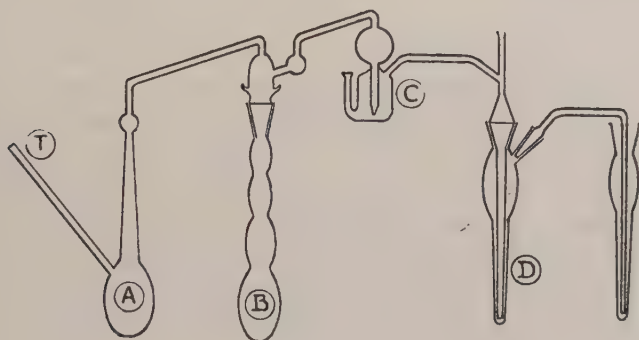
Selon HAAS [26], on est obligé d'opérer en deux temps.

Dans une première phase, un chauffage lent et progressif de la substance au contact de l'acide iodhydrique fourni l'iodhydrate de la base étudiée par une simple réaction d'addition :



La deuxième phase de l'opération consiste en un chauffage long et à très haute température de l'iodhydrate formé précédemment. Il se décompose alors en donnant de l'iodure de volatil qui pourra être dosé.

Pour ce travail, nous avons employé l'appareil qu'à récemment décrit M. FURTER [23] et dont voici le schéma et la description.



Appareil de Furter (réduction au quart)

Cet appareil est en principe très semblable à l'appareil de PREGL dont on se sert couramment pour la détermination des méthoxyles :

Un ballon A dans lequel va s'effectuer l'attaque de la substance par l'acide iodhydrique ; un laveur C rempli d'une solution de sulfate de cadmium saturée d'hyposulfite de sodium pour arrêter les vapeurs d'acide iodhydrique qui ont pu être entraînées par le courant de CO_2 , un tube D contenant la pyridine chargée de fixer l'iodure de méthyle. Il comporte cependant deux modifications essentielles : le tube T qui débouche dans le ballon à réaction, tube par lequel on introduira la substance et l'acide iodhydrique et par lequel arrivera le courant gazeux, est très long (15 à 20 cm.), ceci pour empêcher l'acide iodhydrique de refluer ; et surtout la présence entre A et C d'un petit ballon B s'adaptant à l'appareil par un rodage hermétique. Ce petit ballon est destiné à recevoir l'acide iodhydrique qui distillera lorsque la température du ballon A dépassera 135° .

Mode opératoire. — L'appareil est lavé au mélange sulfochromique, rincé à l'eau distillée et rigoureusement séché à la flamme. Un poids de substance variant de 0.003 à 0.008, exactement connu est introduit dans le ballon A. Le laveur est rempli et le tube T plonge dans 3 à 5 cm³ de pyridine pure distillée sur baryte. On ajoute alors en A, 2 cm³ de solution d'acide iodhydrique de densité égale à 1.7. On relie le tube T au manodétendeur d'une bombe à CO₂ et on fait passer le courant gazeux. (Le gaz carbonique passe auparavant dans deux barboteurs : l'un à eau bicarbonatée, l'autre à acide sulfurique pur). Le courant doit être lent : 2 bulles par seconde. On plonge alors le ballon A dans un bain d'alliage de Wood et l'on chauffe tout doucement. Lorsque le thermomètre du bain marque 140°, l'acide iodhydrique commence à bouillir et distille peu à peu dans le ballon B. On doit s'arranger pour être aux environs de 200° au bout de 35 minutes de chauffage. A ce moment, tout l'acide iodhydrique est distillé et dans le ballon A, on peut apercevoir un résidu sec qui est l'iodhydrate de la substance. Alors, sans précaution, on élève la température jusqu'à 350° et l'on s'y maintient pendant 35 à 40 minutes. Au bout de ce temps, on arrête le chauffage, on sort l'appareil du bain, et on laisse refroidir en faisant toujours passer le courant de CO₂. Puis on ferme le manodétendeur, la pyridine du récipient D est versée dans une petite capsule de porcelaine. On rince très soigneusement le récipient et le tube d'arrivée à l'aide d'alcool à 95°. La capsule est placée sur un bain-marie bouillant. On évapore à sec. Le résidu est repris par 10 cm³ d'eau distillée, on remet sur le bain-marie une à deux minutes pour bien hydrolyser l'iodure de méthylpyridinium. On ajoute 2 cm³ d'acide nitrique pur, 5 cm³ de NO₃ Ag. $\frac{N}{50}$

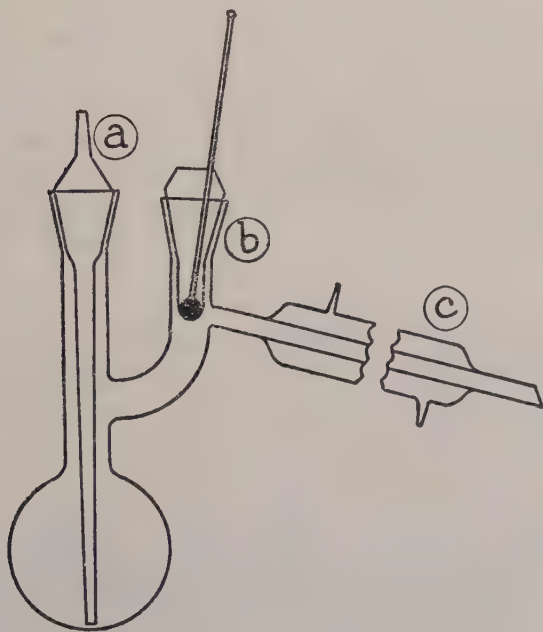
d'argent en excès avec une solution de SCNNH₄ $\frac{N}{50}$ en présence d'alun de fer.

1 cm³ de NO₃ Ag. $\frac{N}{50}$ consommé correspond à 0.00030 de CH₃

Les réactifs. — Les analystes qui ont préconisé cette méthode de dosage insistent tous sur la nécessité d'employer une solution d'acide iodhydrique très pur, fraîchement préparée et de

densité égale à 1,7. Nous ne pouvons ici qu'appuyer encore leur recommandation. Au début de notre travail, nous nous sommes servi d'acide iodhydrique commercial qui, de quelque source qu'il parvienne, nous a donné toujours les résultats les plus fantaisistes : les déterminations à blanc étaient fortement positives et évidemment les dosages que nous tentions de faire sur des substances connues n'avaient aucune signification. Nous avons résolu alors de préparer l'acide iodhydrique nous-même. Nous avons pour cela employé la méthode de FRIEDRICH [21] :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant rodé, on place une suspension d'iode dans l'eau (nous opérons avec 50 g. d'iode



dans 125 cc d'eau). On ajoute alors environ le $1/10^e$ (soit 5 gr.) de phosphore rouge par petites portions en agitant et en refroidissant. On monte le réfrigérant à reflux et l'on chauffe à feu nu

à douce ébullition pendant trois quarts d'heure environ. On laisse refroidir et l'on verse le contenu du ballon dans un appareil (voir schéma ci-contre) qui va nous permettre de distiller l'acide iodhydrique en atmosphère d'azote. Le ballon de cet appareil porte un tube à rodage *a* plongeant jusqu'au fond, tube qui sera relié à la bombe à azote.

Le réfrigérant *c* doit être très long (environ 40 cm). Un autre tube à rodage *b* contenant un thermomètre plongeant dans un centimètre de mercure permet de se rendre compte à chaque instant de la température d'ébullition du liquide qui distille. On remplit d'eau le tiers inférieur du réfrigérant. On fait arriver le courant d'azote (une bulle toute les deux secondes) et l'on chauffe. Le thermomètre ne tarde pas à se fixer à 100° - l'eau distille. Puis on voit apparaître à l'extrémité du réfrigérant des vapeurs blanches d'acide iodhydrique. Le thermomètre monte à 125-127°. A ce moment on ouvre le réfrigérant en grand et on recueille le distillat. C'est une solution d'acide iodhydrique parfaitement incolore, limpide comme de l'eau, de densité très voisine de 1,7 (nous avons obtenu 1,67) et titrant 57 % d'IH.

Cette solution est très instable. Une décomposition photochimique ne tarde pas à libérer de l'iode. C'est pour cela qu'on recommande de la conserver dans des flacons émeris de verre jaune. Mais le verre jaune est de mauvaise qualité et l'acide iodhydrique réduit rapidement les sulfates à l'état de SH_2 . Pour pallier à cet inconvénient, nous avons conservé l'acide dans un flacon de quartz entouré de papier noir.

La pesée. — La pesée de la substance s'effectue généralement dans des petits godets de papier d'aluminium ou d'étain, que l'on ferme ensuite en les aplatissant pour les introduire dans l'appareil. Il nous a semblé inutile d'introduire dans ce dosage déjà délicat des éléments étrangers, vecteurs possibles d'impuretés. Nous pesions donc notre substance dans un petit tube de micro-analyse muni d'une longue queue, permettant de déposer la substance au fond du ballon à réaction de l'appareil de FURTER. Le tube était pesé vide, plein de substance et après l'introduction

de la prise d'essai dans l'appareil. Ces trois pesées nous permettaient de connaître très exactement la valeur de celle-ci.

Résultats. — Avant d'appliquer la méthode à l'étude de nos alcaloïdes, nous avons essayé de déterminer les groupements méthylimines de corps connus comme l'atropine et le chlorhydrate de cocaïne. Nous avons obtenu des résultats très satisfaisants : 97 à 99 % des $N-CH_3$ théoriques. Malheureusement il n'en fut pas de même pour les alcaloïdes que nous étudions.

Nous avons préparé une Gelsémine très pure. Après trois cristallisations dans l'acétone, nous l'avons dissoute dans l'éther (pour éliminer la Gelsémicine éventuelle). Cette solution étherée filtrée a été évaporée à sec, le résidu a été dissout dans l'acétone en vue d'une ultime cristallisation. Pour priver l'alcaloïde de solvants de cristallisation, nous l'avons chauffé sous pression réduite une demi-heure à 80° , puis mis à l'étuve à 110° , puis réchauffé à 120° sous pression réduite. Le produit obtenu présentait un point de fusion légèrement supérieur à celui que donnent les auteurs pour la Gelsémine pure (180° au lieu de 178°).

Tous nos essais de recherche des groupements méthylimine, ont été fortement positifs, dépassant largement les limites d'erreur de l'expérience. Mais jamais nous n'avons pu obtenir un résultat quantitatif correspondant à l'existence d'un groupement $N-CH_3$ par molécule d'alcaloïde. Nous avons opéré en ajoutant à l'acide iodhydrique un cristal d'iodure d'ammonium comme le recommande FRIEDRICH [Loc. cit.], nous avons fait deux distillations successives d'acide iodhydrique sur une même prise d'essai comme l'indique FURTER [Loc. cit.]. Malgré cela, nos résultats sont restés inférieurs à la théorie.

Prise d'essai	$N-CH_3$ théorique supposé	$N-CH_3$ trouvé
0,0064	1	0,79
0,0082	1	0,78
0,0061	1	0,79
0,0057	1	0,77

Pour la Sempervirine, les résultats ont été absolument négatifs : on trouve après l'opération la même quantité de $\text{SCNNH}_4 \frac{\text{N}}{50}$ qu'il a été nécessaire d'employer pour titrer à blanc

la solution $\text{NO}_3 \text{Ag} \cdot \frac{\text{N}}{50}$.

Que conclure de ces résultats ? Il nous semble que le dosage n'est pas encore applicable à toutes les substances.

Les analystes qui ont publié sur le microdosage des groupements méthoxyles et méthylimines sont beaucoup moins prolifiques sur les seconds que sur les premiers. Leurs tableaux de résultats abondent en exemples de déterminations d'indices de méthoxyle, mais ils ne citent guère pour les méthylimines que une ou deux expériences, et chose curieuse, celles-ci portant toujours sur l'atropine et le chlorhydrate de cocaïne, ou quelque base à molécule relativement simple.

Cependant, étant donné la constance de nos résultats, il nous semble possible sans trop nous avancer, de pouvoir affirmer la présence d'un groupement méthylimine dans la molécule de Gelsémine, et son absence dans celle de la Sempervirine.

2^e PARTIE

Recherches sur la structure du noyau de la Gelsémine et de la Sempervirine

Nous avons vu que la Sempervirine possède la curieuse propriété de donner un nitrate très insoluble dans l'eau. C'est un fait très rare en chimie ; on ne connaît guère en effet que deux nitrates insolubles : celui de nitron (1-4 diphényl 3-5 endanilido dihydrotriazol), et celui de cinchonamine, alcaloïde du Quinquina. Or, cet alcaloïde posséderait une structure indolique d'après une communication orale de M. R. CHARONNAT (mémoire non encore publié). Raisonnant par analogie, nous avons été tout naturellement conduits à comparer ces deux bases végétales et à rechercher le noyau indol dans la Sempervirine, et également dans la Gelsémine.

La faible quantité d'alcaloïdes que nous possédions lorsque nous avons entrepris ce travail, ne nous a pas permis de nous livrer à des dégradations suffisamment importantes pour isoler et caractériser les produits de décomposition formés. Nous nous sommes adressé aux réactions colorées.

On place 0 g. 05 d'alcaloïde dans un creuset de nickel et on chauffe avec de la potasse en pastille. De lourdes fumées blanches s'élèvent et sont entraînées dans un flacon laveur contenant dans une première expérience de l'alcool à 95^c et dans une deuxième du benzène. Nous avons

également repris le résidu de destruction potassique soit par l'eau, soit par l'alcool. C'est sur ces solutions que nous avons fait les réactions caractéristiques de l'indol.

	GELSÉMINE	SEMPERVIRINE
Réaction d'ERLICH	Positive	Positive
Réaction phosphovanillique	Positive (mais la coloration disparaît par addition d'éther)	Positive
Réaction au nitroprussiate	Négative	Négative
Réaction au nitrosoindol	Négative	Négative

Il nous est impossible avec des résultats si partagés de conclure d'une façon ou d'une autre.

Hydrogénation catalytique sous pression.

Ayant montré qu'à froid et à la pression ordinaire la Gelsémine possédait une double liaison facilement hydrogénable, nous avons voulu voir si la structure ne comportait pas d'autres fonctions, notamment des cycles non saturés, présentant une résistance plus grande à la fixation d'hydrogène.

Nous avons pu avoir à notre disposition un hydrogénateur permettant d'atteindre une pression d'hydrogène de 300 kg. / cm² et une température de 400° (1).

La lecture de la pression s'effectue à l'aide d'un manomètre métallique. C'est dire qu'il est impossible de remarquer une variation de volume (absorption ou départ d'hydrogène) inférieure à 2 molécules grammes. Ne pouvant disposer pour cette expérience que d'un gramme d'alkaloïde, nous ne pouvions qu'espérer préparer et isoler une polyhydrogelsémine et en établir les constantes physiques et les propriétés chimiques générales.

(1) Nous tenons à remercier Mme Y. KHOUVINE d'avoir mis si aimablement cet appareil à notre disposition.

Comme précédemment, nous avons employé comme catalyseur le nickel actif platiné préparé selon M. DELÉPINE et A. HOREAU. La Gelsémine en solution alcoolique, a été soumise à une pression d'hydrogène de 120 kg. / cm² à 100° pendant 5 heures. Après séparation du nickel, et évaporation de la solution alcoolique sous pression réduite, le résidu repris par l'acétone ne nous a fourni que de beaux cristaux à point de fusion 219-220°, c'est à dire la dihydro gelsémine déjà préparée.

Il semble d'après cette expérience que la Gelsémine possède un noyau complètement saturé ou particulièrement résistant à l'hydrogénation.

Spectres d'absorption en lumière ultra - violette

des solutions d'alcaloïdes du *Gelsémium Sempervirens*

Nous avons déjà dit au chapitre précédent combien nous avons été gêné par la faible quantité d'alcaloïdes dont nous disposions. Cette pénurie nous interdisait toute tentative de dégradation de la molécule par voie chimique. Aussi avons-nous cherché à orienter nos expériences vers la microanalyse et à demander à certaines techniques physiques des indications sur la structure du noyau de ces alcaloïdes.

C'est ainsi que nous avons été amené à faire l'étude spectrographique de ces bases en lumière ultra-violette.

Jamais nous ne nous sommes illusionnés sur les résultats que pouvait nous fournir cette technique. L'interprétation des spectres d'absorption déjà délicate pour des corps relativement simples, devient un travail de spécialiste pour des molécules aussi complexes que celles des bases végétales que nous étudions. Nous voulions simplement poursuivre la comparaison déjà commencée pour les raisons citées plus haut entre la Sempervirine, la Strychnine, la Brucine, la Gelsémine et la Cinchonamine. Nous espérions trouver des bandes ou des maxima d'absorption comparables.

Tout ce travail a donc été fait dans un but purement qualitatif et de façon aussi comparative que possible ⁽¹⁾.

Le dispositif expérimental était le suivant :

La source de lumière ultra-violette consistait en une lampe

(1) Nous remercions M. J.-P. MATHIEU de la bienveillance avec laquelle il nous a permis d'effectuer ce travail dans son laboratoire.

SPECTRES D'ABSORPTION DES ALCALOÏDES

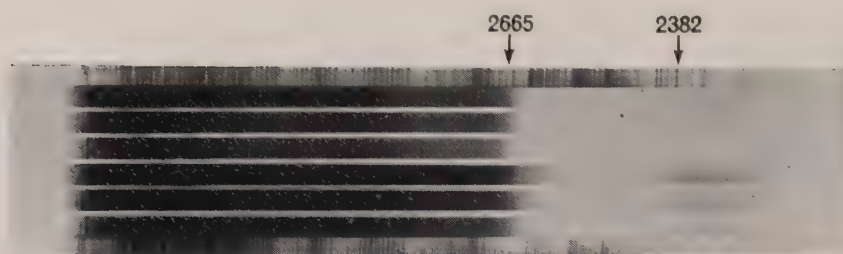


Fig. 1 — Solution alcoolique 4 M de Gelsémine
1000

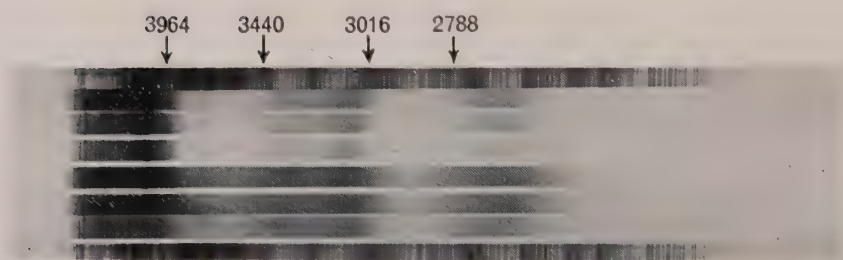


Fig. 2 — Solution alcoolique $\frac{1}{1000}$ M de Sempervirine
1000

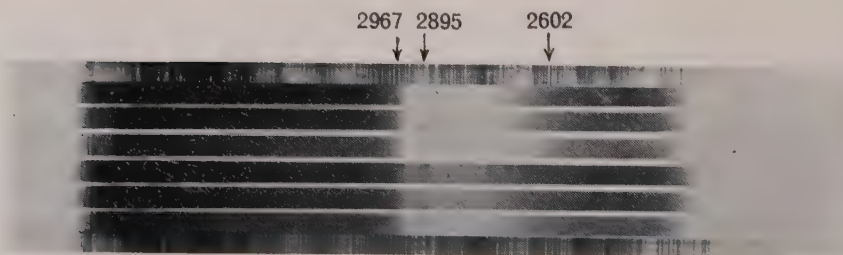


Fig. 3 — Solution alcoolique 4 M de Cinchonamine
1000

SPECTRES D'ABSORPTION DES ALCALOÏDES

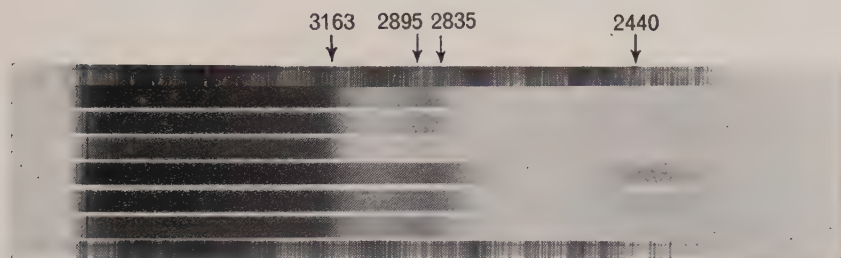


Fig. 4 — Solution alcoolique 4 M de Brucine
1000

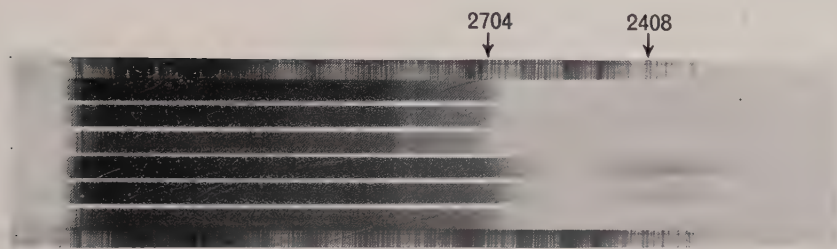


Fig. 5 — Solution alcoolique 4 M de Strychnine (épaisseurs : 0,5 m/m et 0,75 m/m)
1000



Fig. 6 — Solution alcoolique 4 M de Strychnine (épaisseurs : 1 m/m et 1,5 m/m)
1000

à hydrogène. Le faisceau lumineux traversait successivement une lentille achromatique en quartz, une cuve à épaisseur variable contenant la solution d'alcaloïde, une autre lentille semblable à la première. Le faisceau pénétrait enfin dans un grand spectrographe de HILGER dont la fente était réglée à 0,2 m/m de largeur.

Les plaques employées étaient des Guillemot Superfulgur spéciales pour effet Raman. Les solutions d'alcaloïdes furent faites dans l'alcool à 95°, solvant dont nous avons vérifié la parfaite transparence lors d'un essai préalable.

Ces solutions étaient $\frac{4 \text{ M}}{1000}$, sauf celle de la Sempervirine

qui était $\frac{\text{M}}{1000}$, soit en poids pour 10 cm³ de solution :

Brucine	0,0152 gr.
Cinchonamine	0,0110 gr.
Gelsémine	0,0128 gr.
Sempervirine	0,0025 gr.
Strychnine	0,0133 gr.

Le spectre de référence était fourni par un arc à électrodes de fer, métal donnant un spectre d'émission très étendu et caractérisé par un très grand nombre de raies de longueur d'onde depuis longtemps parfaitement déterminée.

Les photographies furent prises dans l'ordre suivant :

	Epaisseur en m/m	Temps de pose en secondes
1 ^{er} cliché, spectre du fer		30
2 ^e cliché, solution d'alcaloïde	0,5	10
3 ^e cliché, — —	0,5	20
4 ^e cliché, — —	0,5	30
5 ^e cliché, — —	0,75	10
6 ^e cliché, — —	0,75	20
7 ^e cliché, — —	0,75	30
8 ^e cliché, spectre du fer		30

Une deuxième plaque était tirée exactement dans les mêmes conditions (trois poses différentes par épaisseur) en prenant comme épaisseurs 1 m/m et $1,5 \text{ m/m}$.

Pour certaines bases (Gelsémine, Strychnine) il fut fait une 3^e plaque avec des épaisseurs de 2 m/m et $2,5 \text{ m/m}$.

Il nous a été impossible de nous livrer à des déterminations quantitatives. Nous aurions voulu, à défaut de la mesure du coefficient d'extinction des bandes d'absorption, construire des courbes représentatives du phénomène suivant la méthode employée par BRUSTIER [8]. Cet auteur se base sur le fait que l'absorption d'une radiation croît en raison géométrique de l'épaisseur traversée, quand celle-ci croît en progression arithmétique (Loi de LAMBERT).

Il limite alors ses bandes d'absorption par les deux dernières longueurs d'onde transmises, et construit ses graphiques en portant en abscisses les longueurs d'onde et en ordonnées les logarithmes des épaisseurs traversées. Ainsi la grandeur portée en ordonnées devient proportionnelle à l'absorption. Il faut, pour cela, disposer, comme source de rayons ultra-violets une étincelle fournissant un spectre de raies abondantes et à longueur d'onde bien déterminée et non une lampe à hydrogène qui donne comme cliché spectral un coup de pinceau homogène et continu.

Voici les résultats obtenus :

1^o GELSEMINE. — Sous de faibles épaisseurs (de $0,5$ à $0,75 \text{ m/m}$) il apparaît une large bande d'absorption allant de $2382 \text{ \AA}$ à $2665 \text{ \AA}$.

Sous des épaisseurs plus fortes (1 m/m , $1 \text{ m/m } 5$), l'absorption est totale jusqu'à $2.665 \text{ \AA}$.

2^o SEMPERVIRINE. — L'absorption totale se fait jusqu'à vers $2.600 \text{ \AA}$. Le spectre comprend trois bandes :
la première allant de $2.788 \text{ \AA}$ à $3.016 \text{ \AA}$;
la deuxième très faiblement apparente de $3.157 \text{ \AA}$ à $3.305 \text{ \AA}$.
la troisième de $3.440 \text{ \AA}$ à $3.964 \text{ \AA}$.

3° CINCHONAMINE. — L'absorption totale se fait jusqu'à vers $2.380 \text{ \AA}$. Sous de faibles épaisseurs ($0,5 - 0,75 \text{ m/m}$) le spectre comprend deux bandes :

la première, très large, présente un bord très dégradé vers l'ultra-violet extrême et ses limites semblent être $2.602 \text{ \AA}$ et $2895 \text{ \AA}$.

la deuxième, très petite va de $2.912 \text{ \AA}$ à $2.967 \text{ \AA}$, et disparaît pour de plus fortes épaisseurs. On n'a plus qu'une seule bande de $2.602 \text{ \AA}$ à $2.967 \text{ \AA}$.

4° BRUCINE. — Nous avons retrouvé les bandes classiques indiquées par les auteurs :

une grande allant de $2.440 \text{ \AA}$ à $2.835 \text{ \AA}$;

une petite allant de $2.895 \text{ \AA}$ à $3.163 \text{ \AA}$;

5° STRYCHNINE. — HARTLEY [27], BRUSTIER [Loc. cit.] et ANDANT [3] indiquent pour cet alcaloïde une large bande d'absorption que nous avons retrouvée et qui se situe entre $2.408 \text{ \AA}$ et $2.704 \text{ \AA}$ (HARTLEY indique de $2.427 \text{ \AA}$ à $2.568 \text{ \AA}$, BRUSTIER de $2.405 \text{ \AA}$ à $2.684,8 \text{ \AA}$).

Il apparaît sur nos photographies une deuxième bande très petite allant de $2873 \text{ \AA}$ à $2.937 \text{ \AA}$.

Nous avons tiré plusieurs clichés avec des échantillons différents de strychnine, en prenant soin de les dessécher à 120° dans un vide profond, et sur tous, nous avons retrouvée cette deuxième bande d'absorption. Ces échantillons ne contenaient aucune trace de Brucine (Réaction de la cacothéline) et fondaient à 275° .

CONCLUSION

Nous avons, au cours de ce travail :

1°) Résumé les caractères botaniques et les propriétés physiologiques du *Gelsémium Sempervirens* ;

2°) Indiqué brièvement les travaux antérieurs ayant trait à l'isolement et à la structure des alcaloïdes ;

3°) Étudié les différentes méthodes d'extraction et indiqué un procédé permettant d'obtenir un meilleur rendement en Gelsémine et en Sempervirine ;

4°) Montré que la Gelsémine possédait dans sa structure une double liaison extranucléaire (préparation de la dihydrogelsémine), des cycles vraisemblablement saturés ou particulièrement résistants à l'hydrogénation (hydrogénation catalytique sous pression), et un groupement méthylimine qu'on ne retrouve pas dans la Sempervirine ;

5°) Établi les spectres d'absorption de ces deux alcaloïdes en lumière ultra violette en les comparant à ceux de la Strychnine, de la Brucine et de Cinchonamine.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,
A. GORIS.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CH. MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGNEW (J. A.). — Gelsemium for dilatation of Cervix uteri, *Virginia M. Month*, Richmond, 1876, 3, p. 601.
2. ASA GRAY. — *Manual of Botany of North U. S.*, 1856, p. 703.
3. ANDANT (A.). — Identification des produits pharmaceutiques par leurs spectres d'absorption et de fluorescence, *Thèse Doc. Pharmacie*, Paris 1929, p. 110.
4. BAILLON (M. H.). — *Dic. Bot.* 1886, 2, p. 683.
5. BENTHAM et HOOKER. — *Genera Plantarum*, 1873, 2, p. 789.
6. BENTHAM et HOOKER. — *Genera Plantarum*, 1873, 2, p. 786.
7. BERGER (O.). — Zur physiologischen und therapeutischen würdigung des Gelsemium sempervirens, *Zentralb. fur. d. Med. Wissenschaft*, 1875, 13, p. 721-725.
8. BRUSTIER (V.). — Contribution à l'étude spectrographique de l'absorption des rayons ultra-violetes par les alcaloïdes et les glucosides. Toulouse 1926.
9. CAHEN (R.) et MOISSET DE ESPANES (M.). — Effets cardiovasculaires de l'extrait fluide de Gelsemium sempervirens, *C. R. Ac. Sc.*, 1938, 206, p. 280-283.
10. DE CANDOLLE (A.). — *Prodromus*, 1845, 9, p. 23.
11. CHILLINGWORTH (F. P.). — Physiological study of Gelsemine and Gelseminine, *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1914, 3, p. 315-321.
12. CHOU (T. Q.). — Alkaloïds of Gelsemium sempervirens, *Chinese Journ. of. Physio.*, 1931, 5, p. 131-139 et 295-300.

13. COBLENTZ (V.). — Gelsemic acid, *Am. Journ. of Pharmacy*, 1897, **69**, p. 228 et 439
14. CUSHNY, (V.). — Die vierksamen bestandtheile des Gels. semp., *Arch. fur exp. Path. und Pharm.*, 1893, **31**, p. 48-68.
15. DELÉPINE (M.) et HOREAU (A.). — Sur l'hydrogénation de quelques composés par le nickel et le nickel précipité, *C. R. Ac., Sc.*, 1935, **201**, p. 1-301, 1-303.
16. DRAGGENDORF. — Cité par Jahrb. u. die Fortsch. der Chemie 1878, p. 1.083.
17. DURAND. — *Index Genera Phan.*, 1888, p. 274.
18. ELLINGWOOD (F.) — Some uses of Gelsemium, *The Prescriber*, Edimbourg, n° 85, p. 275.
19. ENGLER (A.) et PRANTL (K.). — *Die Natürlichen planzenfamilien*, Leipzig 1895, **42**, p. 28.
20. FREDIDKE (C.). — *Am. pharm. Ass. Proc.*, 1873, p. 652.
21. FRIEDRICH (Ph.). — Darstellung oder Regenerierung von Iodwassers- toffsäure. *Praxis der quant. organisch Mikroanalyse*, 1933, p. 153.
22. FURBER (J.-L.). — Gelseminum in obstetric practic, *Tr. Nat. Eclect. M. Ass.*, Orange N. J., 1882-3, **5**, p. 239-245.
23. FURTER. (M.). — Die quantitative bestimmung von alkoxy- und alky- limid gruppen. *Helv. Chem. Acta*, 1938, **21**, p. 1144-1151.
24. GERRARD (A. W.). — A research on the alkaloid Gelsemine and some of its cristalline salts, *Pharm. Journ.*, 1883, **43**, p. 641-642.
25. GOELDNER (M.). — Beiträge zur Kenntniss des Gelseminins. *Ber. dd. Pharm. Ges.*, 1895, **5**, p. 330-359.
26. HAAS (P.). — Bemerbungen zur mikromethylimid bestimmung, *Mikro- chemie*, 1929, **7**, p. 69.
27. HARTLEY (W.) et HUNTINGTON. — Researches on the action of organic substances on the ultra violets rays of the spectrum. *Phil. Trans. R. Soc.*, London 1879, **178**, p. 257.

28. HASENFRATZ. — Sur la présence d'un alcaloïde non oxygéné dans *Gelsemium sempervirens*. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **196**, p. 1530-1532.
29. HOU (Hsiang Ch'uan). — Pharmaceutical action of Gelsemicine, *Chinese Journ. of Physio.*, 1931 **5**, p. 181-190.
30. JURASZ (A.). — *Gelsemium sempervirens*, jako Srodek leczniczy przeciw nerwa bolom., *Medicina*, Warszawa 1875, **3**, p. 209-213.
31. KOLLOCK (M. H.). — On *Gelsemium sempervirens*. *Am. journ. of Pharm.*, 1855, **27.**, p. 197-203.
32. LEGG (J. W.). — Some points of therapeutic of *Gelsemium sempervirens*. *The Lancet*, London, 1873, **1**, p. 731.
33. MAC GAUCHEY (J.). — Remarks relative to the use of *Gelsemium sempervirens* in treatment of intermittent fever and irritable bladder, *Phila. M. Times*, 1873, **4**, p. 354.
34. MOORE (CH. W.). — The constituents of *Gelsemium*, *Journ. of Chem. Soc. of London*, 1910, **972**. p. 2.223-2.233.
35. MOORE (CH. W.). — Some derivatives of Gelsemine, *Journ Chem. Soc. of London*, 1911, **99**, p. 1.231-1.240.
36. MORELLE (E.). — Histologie comparée des Gelsemiées et des Strychnées, *Thèse Doct. Pharm.*, Paris 1904, p. 32-37.
37. MORITZ (M.). — Ueber einige preparate des Gels. semp., *Arch. fur Exp. Path. und. Pharm.*, 1879, **11**, p. 299-308.
38. OTT (J.). — Cocain, Veratria und *Gelsemium*, *Zentralb. fur d. Med. Wissenschaft*, 1875, **13**, p. 680-681.
39. PARKINSON (J.). — *Theatrum Botanicum*, 1640, p. 645.
40. PRAETER (J. B.). — Cité par Leclerc (H.), *Le Gelsemium sempervirens*, Monographie, Paris, 1936, p. 1.
41. PRINCKAM (J. G.). — A case of poisoning by *Gelsemium sempervirens*, *Boston Med. and. Sc. Journ.*, 1871, **84**, p. 89.
42. PUTZEYS (F.) and ROMÉE (H.). — Mémoire sur l'action physiologique de la Gelsemine, Bruxelles, 1878.
43. RAYMOND HAMET. — Sur la Gelsemicine, *C. R. Soc. Bio.*, 1937, **126**, p. 1.151-1.152.

44. RINGER (S.) and MURELL (W. M.). — On Gelsemium sempervirens. *The Lancet*, 1876, p. 1.
45. ROBBINS (CH.). — Ueber die Wesentlichen Bestandtheile von Gelsemium sempervirens, Berlin, 1876.
46. ROTHLIN (E.) et RAYMOND HAMET. — Effets vasculaires de la Sempervirine, alcaloïde sans oxygène du Gelsemium sempervirens, *C. R. Soc. Bio.*, 1934, **117**, p. 754-756.
47. ROTHLIN (E.) et RAYMOND HAMET. — Action de la Sempervirine sur le système nerveux végétatif, *C. R. Soc. Bio.*, 1934, **117**, p. 859-860.
48. SAUVAN (L.). — Localisation des principes actifs dans quelques végétaux, *Journ. de Bot.*, 1896, **10**, p. 134.
49. SAYRE (L. E.) and STEVENSON (A. E.). — Third alkaloïd from Gelsemium sempervirens, *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1915, **4**, p. 60 et 1458.
50. SAYRE and WATSON (M.). — Sempervirine from Gels. Root, *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1919, **8**, p. 708.
51. SAYRE (L. E.) and WATSON (G. N.). — Final report on the alcaloïde of Gelsemium sempervirens, *Jour. Am. Pharm. Assoc.*, 1919, **8**, p. 708-711.
52. SCHMIDT (E.). — Ueber die Gelseminsäure, *Arch. Pharm.*, 1898, **236**, p. 324-328.
53. SEYMOUR (W. W.). — A fatal case of poisoning by Gelsemium sempervirens, Boston, *M. and Sc. Journ.*, 1881, **105**, p. 590.
54. SINKLER (W.). — A case of poisoning by small doses of Gels. semp., *Phil. M. Times*, 1877, **8**, p. 150.
55. SMALL et BLANCHARD. — *Brit. Med. Journal*, 1919, **1**, p. 241.
56. SONNENSCHNEIM (F. L.). — Ueber einige Bestandtheile von Gelsemium sempervirens, *Ber.*, 1876, **9**, p. 1.182-96.
57. SPIEGEL (L.). — Ueber die Gelseminin, *Ber.*, 1893, **26**, p. 1.054-1.060.
58. THOMPSON (J. R.). — Gelseminum semp. as a remedy for cough., *Brit. Med. Journ.*, London, 1875, **2**, p. 489,

59. THOMPSON (J. R.) — A study of the alkaloids of Gels. roots and some of their cristallizable salts, *Pharm. Era.*, Janv., 1887 p. 3.
60. TUTIN (F.). — The proposed méthode of mikrosublimation for the identification of esculetin and the identification of Gelsemium, *Pharm. Journ.*, 1912, 88, p. 157.
61. WORMLEY (T. G.). — Case of fatal poisoning by three drachms of fluid extract and recovery of the poison some months after death, *Amer. Journ. Pharm. Phila.*, 1870, 42, p. 1-16.
62. WORMLEY (T. G.). — A contribution to our knowledge of the chemical composition of Gels. semp., *Am. Journ. of Pharm.*, 1870, 42, p. 1-16.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
PREMIÈRE PARTIE	
CHAPITRE I. — <i>Etude botanique du Gelsemium sempervirens</i>	13
CHAPITRE II. — <i>Composition chimique du Gelsemium sempervirens</i>	19
CHAPITRE III. — <i>Etude physiologique du Gelsemium sempervirens et de ses alcaloïdes</i>	27
§ I. — Action physiologique de la drogue totale (racine et rhizome)	28
§ II. — Action physiologique des alcaloïdes	29
DEUXIÈME PARTIE	
CHAPITRE I — <i>Extraction des alcaloïdes</i>	33
CHAPITRE II. — <i>Recherches sur la structure de la Gelsemine et de la Sempervirine</i>	43
1 ^{re} PARTIE. — <i>Recherche et détermination des fonctions extranucléaires</i>	47
§ A. — Recherche des doubles liaisons	47
§ B. — Recherche des groupements animés	49
§ C. — Recherche et dosage des groupements méthylimine... ..	49
2 ^e PARTIE. — <i>Recherches sur la structure du noyau de la Gelsemine et de la Sempervirine</i>	57
Spectres d'absorption en lumière ultra-violette des solutions d'alcaloïdes du <i>Gelsemium sempervirens</i>	60
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE	65

ERRATA

- Page 9 - ligne 13 - *Au lieu de "PREATER", lire "PRAETER".*
- Page 11 - ligne 6 - *Au lieu de "rhyzome", lire "rhizome".*
- Page 14 - ligne 4 - *Au lieu de "De Candorle", lire "De Candolle".*
- Page 14 - ligne 16 - *Au lieu de "a Praxineis", lire "a Fraxineis".*
- Page 16 - ligne 10 - *Au lieu de "parenchine cortical", lire "parenchyme cortical".*
- Page 21 - ligne 27 - *Au lieu de " coloration presque bleuâtre "
lire " coloration pourpre bleuâtre ".*
- Page 25 - ligne 1 - *Au lieu de " rhyzome ", lire " rhizome ".*
- Page 25 - ligne 27 - *Au lieu de " $\infty d = 140^\circ$, lire " $\infty d = - 140^\circ$ ".*
- Page 30 - ligne 8 - *Au lieu de " intermédiaire vague ", lire " intermédiaire du vague ".*
- Page 35 - ligne 9 - *Au lieu de " GELSEMININE",
lire " GELSEMIDINE ".*

